

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 158**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 8/00 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2010 E 10728760 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2435101**

54 Título: **Hidrogel inyectable que permite una suplementación con glicerol en la piel a largo plazo**

30 Prioridad:

26.05.2009 FR 0953452

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.06.2013

73 Titular/es:

ANTEIS S.A. (100.0%)
Chemin des Aulx 18
1228 Plan-Les-Ouates, Genève, CH

72 Inventor/es:

GAVARD MOLLIARD, SAMUEL y
VINCHON, CYRILLE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 406 158 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Hidrogel inyectable que permite una suplementación con glicerol en la piel a largo plazo.

5 La presente invención se refiere a un hidrogel inyectable que permite la suplementación con glicerol en la piel a largo plazo.

La presente invención se refiere asimismo al procedimiento y a la utilización en el campo de la dermatología del hidrogel mencionado anteriormente.

10 El glicerol, molécula endógena, es un trihidroxi alcohol que tiene un papel clave en la piel. El glicerol endógeno juega en particular un papel importante en la hidratación de la piel, en la elasticidad cutánea y en la reparación de la barrera epidérmica (Journal Britannique de Dermatologie, 159(1):13-34, julio de 2008, Fluhr, J. W.; Darlenski, R. *; Surber).

15 Las acciones beneficiosas diversas del glicerol sobre la epidermis incluyen en particular la hidratación del *stratum corneum* (la capa más superficial de la piel), la función de barrera de la piel, las propiedades mecánicas de la piel, la protección contra los estímulos irritantes y la aceleración del proceso de cicatrización de heridas (Journal Britannique de Dermatologie, 159(1): 23-34, julio de 2008, Fluhr, J. W.; Darlenski, R. *; Surber).

20 Según el estado de la técnica, se sabe también que la aplicación tópica de productos que contienen glicerol mejora las propiedades de la piel en las enfermedades caracterizadas por xerosis y por una barrera epidérmica deteriorada, como es el caso en la dermatitis atópica.

25 Además, con la edad, se observa una disminución de la cantidad de glicerol en la piel.

En base al conjunto de estos elementos, se deduce que una suplementación con glicerol es beneficiosa para la piel.

30 Es por ello que numerosos cosméticos poseen glicerol en su composición. Así, mediante una aplicación una a dos veces por día, la piel se beneficia de los efectos positivos del glicerol. Sin embargo, esta solución implica un tratamiento tópico diario de la piel.

35 Al igual que la utilización de un cosmético, la inyección en la piel de una disolución acuosa de glicerol permite beneficiarse de los efectos positivos del glicerol a muy corto plazo. En efecto, la casi totalidad del glicerol inyectado migra rápidamente de la zona de inyección hacia el *stratum corneum*, y después se elimina de la superficie de la piel mediante un lavado diario. Así, la acción beneficiosa del glicerol es sólo puntual (PNAS, 100(12): 7360-7365, junio de 2003, Hara, M.W.; Verkman, A.S. / Journal d'Investigation Dermatologique, 125: 288-293, 2005, Choi, H.C).

40 Unas disoluciones inyectables de glicerol que contienen ácido hialurónico (HA) se describen en la técnica anterior. Estas disoluciones, debido a sus características viscoelásticas, parecen permitir una liberación retardada del glicerol. Sin embargo, inyectadas en la piel, estas disoluciones no permiten una suplementación con el glicerol a largo plazo (suplementación en un periodo máximo de una semana). En efecto, el ácido hialurónico se metaboliza en la piel en menos de una semana (*Wenner-Gren International series; The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives, Laurent, T.C.*).

45 La patente FR 2 900 575 describe un gel inyectable de liberación controlada de principios activos, estando el gel constituido por hialuronano y comprendiendo glicerol así como un agente activo (reivindicación 4). El índice de reticulación del gen no es uniforme, permitiendo así una liberación controlada del principio activo.

50 Por consiguiente, no existe en el estado de la técnica un hidrogel inyectable que permita una liberación progresiva y a largo plazo de glicerol en la piel.

La invención tiene así como objetivo proponer un nuevo hidrogel inyectable que presente numerosas cualidades y que evite una parte de los inconvenientes mencionados anteriormente.

55 Para ello, la invención se refiere a un hidrogel inyectable que comprende, en peso, en un fluido vector fisiológicamente aceptable: del 0,01% al 5% de glicerol y del 0,1% al 5% de un biopolímero de ácido hialurónico reticulado o de una de sus sales, con respecto al peso total del hidrogel, caracterizado porque el ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado por formación de enlaces covalentes entre las cadenas de dicho biopolímero con la ayuda de moléculas bi- o polifuncionales, estando dicho hidrogel inyectable esterilizado en calor húmedo y presentando una $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz inferior o igual a 1,10.

60 El parámetro $Tan\delta$ es un parámetro reológico habitual que se define como la tangente del ángulo de fase, siendo este ángulo de fase la diferencia de fase entre el esfuerzo y la deformación durante un ensayo reológico oscilatorio. La tangente del ángulo de fase permite caracterizar las propiedades viscoelásticas de un gel, en particular a base de ácido hialurónico reticulado como ya se ha mostrado en la publicación de Falcone (Journal of biomedical materials

Research, part A, enero de 2008, Falcone, S.J.; Berg, R.A.). Para un gel a base de ácido hialurónico reticulado, el parámetro $Tan\delta$ aparentemente se debe correlacionar con la remanencia del gel en la piel, es decir su presencia a nivel del sitio de inyección.

5 De manera muy sorprendente, un hidrogel a base de 0,01% a 5% de glicerol y de 0,1% a 5% de ácido hialurónico reticulado por formación de enlaces covalentes, seguido de una esterilización con calor húmedo, poseyendo el hidrogel unas propiedades viscoelásticas tales que $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz es inferior o igual a 1,10, permite:

10 - aumentar considerablemente la duración de la liberación del glicerol en la piel con respecto a un gel a base de glicerol y de ácido hialurónico no reticulado esterilizado con calor húmedo (tipo de gel con glicerol descrito en la técnica anterior) (véase el ejemplo comparativo 2),

15 - aumentar significativamente la duración de la liberación del glicerol en la piel con respecto a un gel a base de glicerol y de ácido hialurónico reticulado no esterilizado con calor húmedo (véase el ejemplo comparativo 1),

- aumentar significativamente la remanencia, es decir la presencia del gel a nivel del sitio de inyección, con respecto a un gel a base de glicerol y de ácido hialurónico reticulado no esterilizado con calor húmedo (véase el ejemplo comparativo 1).

20 Esta cuádruple selección: reticulación covalente del ácido hialurónico a una concentración adecuada, presencia de glicerol a una concentración adecuada, esterilización con calor húmedo a una temperatura suficientemente elevada y obtención de un gel que posee unas propiedades viscoelásticas particulares, permite obtener un hidrogel inyectable con glicerol que tiene una remanencia de varios meses y una capacidad de liberación del glicerol en la piel durante un largo periodo. Así, mediante la combinación de las características particulares del hidrogel inyectable según la invención, el glicerol se eluye progresivamente fuera del gel durante un largo periodo, permitiendo así que la piel se beneficie de una suplementación con glicerol a lo largo del tiempo durante un largo periodo.

25 Según la invención, la concentración en glicerol está comprendida entre el 0,01% y el 5% en peso, preferentemente entre el 0,5% y el 2,5%, con respecto al peso total del hidrogel. Más allá del 5% en peso, el hidrogel posee una osmolaridad demasiado elevada, que la hace inadecuada para una inyección en la piel.

30 Según la invención, la concentración en ácido hialurónico reticulado o en una de sus sales está comprendida entre el 0,1% y el 5% en peso, preferentemente entre el 0,5% y el 3% con respecto al peso total del hidrogel.

35 Según la invención, el hidrogel posee una $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz inferior o igual a 1,10. Preferentemente, el hidrogel posee una $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz inferior o igual a 0,80.

40 Preferentemente, la masa molecular del ácido hialurónico o de una de sus sales (antes de la reticulación) está comprendida entre 1000 Da y 10×10^6 Da, preferentemente entre 500.000 y 4×10^6 Da.

45 Según la invención, la reticulación se realiza mediante unas moléculas bi- o polifuncionales seleccionadas por ejemplo de entre los epóxidos, las epihalohidrinas y la divinilsulfona, sobre el ácido hialurónico no reticulado o ya reticulado con o sin uno o más polisacáridos de origen natural. Por ejemplo, el reticulante utilizado es el butanodiol diglicidil éter (BDDE) o la divinilsulfona (DVS).

50 Según un modo particular de la invención, el gel puede comprender asimismo otros polímeros biocompatibles (como unos polisacáridos de origen natural) y/o otras sustancias farmacológicamente activas (como la lidocaína, un anestésico local) o no farmacológicamente activas (como las vitaminas o las sales minerales) que tienen unos efectos positivos sobre el organismo o sobre el hidrogel.

55 Según la invención, dicho hidrogel inyectable está esterilizado con calor húmedo.

Ventajosamente, la esterilización se realiza a una temperatura superior a 100°C. Preferentemente, la esterilización se realiza a una temperatura superior o igual a 121°C.

60 Por ejemplo, se puede utilizar uno de los ciclos de esterilización siguientes: 131°C durante 1 minuto / 130°C durante 3 minutos / 125°C durante 7 minutos / 121°C durante 20 minutos o 121°C durante 10 minutos.

La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable tal como se ha descrito anteriormente, que comprende las etapas que consisten en:

a) preparar una primera mezcla que comprende por lo menos 0,1% a 5% en peso de un biopolímero de ácido hialurónico reticulado o de una de sus sales mediante la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de dicho biopolímero, con la ayuda de moléculas bi- o polifuncionales,

b) añadir, antes, durante o después de la reticulación del biopolímero de ácido hialurónico o de una de sus sales

durante la etapa a), del 0,01% al 5% en peso de glicerol, con el fin de formar una mezcla homogénea,

c) poner el gel así obtenido en forma lista para usar,

5 d) esterilizar el producto con calor húmedo.

En efecto, el glicerol puede ser añadido en el gel a base de ácido hialurónico reticulado durante la fabricación del gel a base de ácido hialurónico reticulado, es decir en la etapa a), antes o durante la reticulación del gel a base de ácido hialurónico o simplemente al final de la etapa a): después de la reticulación del biopolímero.

10 Durante este procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable, la temperatura de esterilización es superior a 100°C.

15 Preferentemente, la esterilización se realiza a una temperatura superior o igual a 121°C.

En particular, durante el procedimiento de fabricación del hidrogel, la esterilización se realiza siguiendo uno de los ciclos siguientes: 131°C durante 1 minuto / 130°C durante 3 minutos / 125°C durante 7 minutos / 121°C durante 20 minutos o 121°C durante 10 minutos.

20 El gel así obtenido posee unas características reológicas tales que $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz es inferior o igual a 1,10, y preferentemente inferior o igual a 0,80.

Un objeto de la presente invención se refiere asimismo a un kit que se presenta en forma de jeringa y que contiene el hidrogel inyectable tal como se ha descrito anteriormente.

25 Según una variante de realización del kit, éste puede presentarse en forma de ampolla o de frasco que contiene el hidrogel inyectable según la invención, y apto para ser extraído con la ayuda de una jeringa de inyección.

30 La presente invención se refiere asimismo a la utilización de un hidrogel inyectable según la invención o del kit tal como se ha descrito anteriormente, para mejorar las características químicas, físicas y mecánicas de la piel de los mamíferos.

35 En particular, la presente invención se refiere asimismo a la utilización de un hidrogel inyectable mencionado anteriormente o del kit tal como se ha descrito anteriormente, para rellenar unas arrugas y líneas de expresión y/o crear volumen y/o hidratar la piel y/o reactivar la actividad celular epidérmica y/o mantener unas propiedades mecánicas de firmeza y de elasticidad de la piel y/o mantener la estimulación epidérmica y dérmica y/o para estimular la actividad anti-oxidante de la dermis y/o prevenir el envejecimiento cutáneo y/o acelerar el proceso de cicatrización de las heridas.

40 La invención se entenderá mejor y otros objetivos, detalles, características y ventajas de la misma se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la lectura de la descripción siguiente de ejemplos de realización, haciendo referencia a las figuras adjuntas, en las que:

45 - la figura 1 representa una curva que muestra el porcentaje de variación de la concentración en glicerol en las capas superficiales de la epidermis de dos geles: gel A (gel que no ha sufrido esterilización con calor húmedo) y gel B (según la invención) durante un tiempo de semanas;

50 - asimismo, la figura 2 representa una curva que muestra el porcentaje de variación de la concentración en glicerol en las capas superficiales de la epidermis de dos geles: gel B (según la invención) y gel C (gel a base de ácido hialurónico no reticulado) durante un tiempo de semanas.

Ejemplo de realización

55 Se propone un ejemplo de preparación de un hidrogel con el fin de ilustrar la invención, pero en ningún caso limita el alcance de la invención.

60 Se añaden 3,5 g de hialuronato de sodio ($MM=2,2 \cdot 10^6$ Da) en 25 ml de una disolución de NaOH al 1% (m/m). El conjunto se deja reposar durante 1 h y después se mezcla con espátula durante 10 minutos. La reacción de reticulación se inicia entonces mediante la adición de 263 μ l de butanodiol diglicidil éter (BDDE) y el conjunto se mezcla con espátula durante 10 minutos. La mezcla de reacción se introduce al baño maría a 50°C durante 2 h. La mezcla se vuelve a reajustar al pH fisiológico con la ayuda de HCL 1 M. El volumen se ajusta a 116 ml con la ayuda de una disolución tamponada a pH=7.

65 El gel así obtenido se dializa después durante 24 h (celulosa regenerada, límite de separación: $MM=60$ kDa) contra una disolución tamponada a pH = 7 con el fin de eliminar el reticulante residual.

Se añaden 1,7% (m/m) de glicerol en el gel a base de ácido hialurónico reticulado, y después se homogeneiza la mezcla durante 15 minutos con espátula.

El gel se introduce después en unas jeringas de vidrio de 1 ml.

La concentración total de hialuronato de sodio se mide al 2,1% (m/m).

La concentración total de glicerol se mide al 1,68% (m/m).

El pH del gel se mide a 7,02 y su osmolaridad a 308 mOsm/kh.

La medición de biocontaminación inicial es inferior a 10 CFU/g.

La mitad de las jeringas obtenidas constituyen el hidrogel A.

La otra mitad de las jeringas obtenidas son esterilizadas con calor húmedo según un ciclo [131°C, 1 minuto]. Estas jeringas constituyen el hidrogel B, según la invención.

Las propiedades reológicas de los hidrogeles son estudiadas con la ayuda de un reómetro AR1000 (TA instruments) con una geometría plana de 40 mm, una cámara de aire de 1000 micrones y una temperatura de análisis de 25°C.

Para el hidrogel A, el valor medido del parámetro viscoelástico $Tan\delta$ (a 1 Hz) es igual a 0,51.

Para el hidrogel B, el valor medido del parámetro viscoelástico $Tan\delta$ (a 1 Hz) es igual a 0,67.

Ensayo comparativo 1 entre el hidrogel A y el hidrogel B (según la invención) del ejemplo anterior

Ensayo *in vivo* sobre conejo: en un mismo conejo, se han efectuado cuatro inyecciones intradérmicas calibradas de 0,2 ml del hidrogel A y cuatro inyecciones intradérmicas calibradas de 0,2 ml del hidrogel B (hidrogel según la invención).

A $t=0$, se constata la presencia de una "pápula" a nivel de cada sitio de inyección, prueba de la presencia del gel sobre el sitio inyectado. El diámetro de cada pápula se mide con la ayuda de un pie de rey y después la superficie media inicial de una pápula se calcula para el hidrogel A y para el hidrogel B.

A $t=3$ meses, se constata aún la presencia de la totalidad de estas pápulas para los 2 tipos de hidrogeles inyectados (las pápulas tienen una superficie media superior al 1/2 de la superficie media inicial de las 4 pápulas del hidrogel A o de las 4 pápulas del hidrogel B).

A $t=6$ meses, se constata que las pápulas formadas con el hidrogel B según la invención están todavía presentes (las pápulas tienen una superficie media superior al 1/2 de la superficie media inicial de las 4 pápulas del hidrogel B), mientras que las pápulas obtenidas con el hidrogel A ya no son casi visibles (las pápulas tienen una superficie media inferior al 1/2 de la superficie media inicial de las 4 pápulas del hidrogel A).

El hidrogel B según la invención posee por lo tanto una remanencia significativamente superior a la del hidrogel A.

Por otra parte, una medición de la concentración de glicerol en las capas superficiales de la epidermis del conejo, a nivel de cada pápula obtenida, se ha efectuado 1 vez por semana durante un máximo de 10 semanas. Para cada gel estudiado y para cada tiempo estudiado, se calcula una media de las concentraciones de glicerol determinadas. Se comparan las evoluciones de la concentración de glicerol determinada a lo largo del tiempo para el hidrogel A y para el hidrogel B (figura 1).

Se constata una cinética de liberación del glicerol en la piel más rápida para el hidrogel A que para el hidrogel B según la invención.

Ensayo comparativo 2 entre el hidrogel B (según la invención) del ejemplo anterior y un hidrogel a base de ácido hialurónico no reticulado y de glicerol, esterilizado con calor húmedo (hidrogel C descrito anteriormente)

Sea un gel constituido por el 1,7% (m/m) de glicerol y del 2,1% (m/m) de ácido hialurónico no reticulado ($MM=2,2 \cdot 10^6$ Da) en una disolución tamponada a $pH=7$. Después del relleno en las jeringas de vidrio de 1 ml, el gel se esteriliza con calor húmedo siguiendo un ciclo [131°C, 1 minuto]. Estas jeringas constituyen el hidrogel C.

Las propiedades reológicas del hidrogel C son estudiadas con la ayuda de un reómetro AR1000 (TA instruments) con una geometría plana de 40 mm, una cámara de aire de 1000 micrones y una temperatura de análisis de 25°C.

Para el hidrogel C, el valor medido del parámetro viscoelástico $Tan\delta$ (a 1Hz) es igual a 0,64.

Ensayos *in vivo* sobre conejo

5 En el mismo conejo que para el ensayo comparativo anterior, se han efectuado cuatro inyecciones intradérmicas calibradas de 0,2 ml del hidrogel C.

10 A $t=0$, se constata la presencia de una "pápula" a nivel de cada sitio de inyección, prueba de la presencia del gel sobre el sitio inyectado. El diámetro de cada pápula se mide con la ayuda de un pie de rey y después la superficie media inicial de una pápula se calcula para el hidrogel C.

A $t=1$ semana, se constata que las pápulas obtenidas con el hidrogel C ya no son prácticamente visibles (las pápulas tienen una superficie media inferior al 1/2 de la superficie media inicial de las 4 pápulas del hidrogel C).

15 A $t=2$ semanas, se observa que la totalidad de las pápulas obtenidas con el hidrogel C no son visibles.

El hidrogel B según la invención posee por lo tanto una remanencia considerablemente superior a la del hidrogel C.

20 Por otra parte, se ha efectuado una medición de la concentración de glicerol en las capas superficiales de la epidermis del conejo, a nivel de cada pápula obtenida, después de 1, 2, 3 y 4 semanas. Para cada tiempo estudiado, se calcula una media de las concentraciones de glicerol determinadas. Se comparan las evoluciones de la concentración de glicerol dosificada a lo largo del tiempo para el hidrogel C y para el hidrogel B (figura 2).

25 Se constata una cinética de liberación del glicerol en la piel considerablemente más rápida para el hidrogel C que para el hidrogel B según la invención.

30 Se constata así una verdadera sinergia entre el ácido hialurónico reticulado y el glicerol, después de la esterilización con calor húmedo en la formulación según la invención. La presencia de glicerol en la formulación según la invención permite aumentar significativamente su remanencia, es decir el tiempo de estancia del gel a nivel del sitio de inyección, y por lo tanto por consiguiente, permite aumentar asimismo la liberación del glicerol en la piel a lo largo del tiempo.

35 Así, el gel a base de glicerol y de ácido hialurónico reticulado mediante la formación de enlaces covalentes que han sufrido una esterilización con calor húmedo y que poseen unas propiedades viscoelásticas tales que $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz es inferior o igual a 1,10 permite una liberación progresiva y a largo plazo de glicerol en la piel. El glicerol y el ácido hialurónico reticulado actúan en sinergia cuando están asociados según la presente invención. Esto se puede explicar por el hecho de que la esterilización con calor húmedo, en las condiciones de la invención, permitiría una activación térmica del glicerol y/o del ácido hialurónico reticulado, lo cual permitiría una mejor afinidad HA reticulado-glicerol y por consiguiente una liberación a largo plazo del glicerol en la piel (con respecto a un gel no esterilizado con calor húmedo).

Es importante precisar para demostrar claramente la pertinencia de la invención:

- 45 - que un gel a base de ácido hialurónico (no reticulado) con glicerol, esterilizado con calor húmedo (tipo de gel descrito en la técnica anterior), no permite asegurar una liberación del glicerol en la piel a largo plazo, su tiempo de liberación es en efecto inferior a aproximadamente 1 semana;
- 50 - que un gel a base de ácido hialurónico reticulado de manera covalente con glicerol, no esterilizado con calor húmedo no permite obtener unos resultados equivalentes a la formulación según la invención (duración de liberación del glicerol en la piel significativamente más corta);
- 55 - que un gel a base de ácido hialurónico reticulado de manera covalente con glicerol, que posee unas propiedades reológicas tales que $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz es superior a 1,10 no posee un carácter viscoelástico adaptado y/o una remanencia suficiente para obtener unos resultados equivalentes a la formulación según la invención. La duración de liberación del glicerol en la piel es en efecto significativamente más corta.

Es importante precisar asimismo que estos elementos no podrían ser deducidos por el experto en la materia.

60 En efecto, el experto en la materia sabe que la reticulación de un gel a base de ácido hialurónico permite aumentar la remanencia de este gel en la piel. Sin embargo, dado que la baja masa molecular del glicerol ($MM=92$ g/mol) y de la baja concentración en ácido hialurónico en el gel (concentración inferior al 5% en peso), el experto en la materia puede suponer fácilmente que la molécula de glicerol migrará fácilmente en el gel (congestión estérica del gel inducida por el ácido hialurónico insuficiente para interceptar el glicerol en el gel) y por consiguiente que el glicerol será rápidamente liberado en la piel. El experto en la materia puede asimismo suponer fácilmente que la reticulación del ácido hialurónico modificará poco la cinética de liberación del glicerol en la piel con respecto a un gel a base de

ácido hialurónico no reticulado ya que el puentado de las cadenas de ácido hialurónico no genera un incremento importante de la congestión estérica en el gel.

5 En otras palabras, el experto en la materia no podía prever que la combinación [glicerol + ácido hialurónico reticulado por formación de enlaces covalentes + esterilización con calor húmedo + propiedades viscoelásticas particulares] permitiría una liberación progresiva del glicerol en la piel a largo plazo.

10 A pesar de que la invención se haya descrito en relación con un modo particular de realización, es evidente que no está en modo alguno limitada al mismo y que comprende todos los equivalentes técnicos de los medios descritos, así como sus combinaciones si éstas entran en el ámbito de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Hidrogel inyectable que comprende, en peso, en un fluido vector fisiológicamente aceptable: del 0,01% al 5% de glicerol y del 0,1% al 5% de un biopolímero de ácido hialurónico reticulado o una de sus sales con respecto al peso total del hidrogel, caracterizado porque el ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado mediante la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de dicho biopolímero con la ayuda de moléculas bi- o polifuncionales, siendo esterilizado dicho hidrogel inyectable con calor húmedo y presentando una $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz inferior o igual a 1,10.
- 10 2. Hidrogel inyectable según la reivindicación 1, en el que el glicerol está presente a una concentración en peso comprendida entre el 0,5% y el 2,5% con respecto al peso total del hidrogel.
- 15 3. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido hialurónico o una de sus sales está presente a una concentración en peso comprendida entre el 0,5% y el 3% con respecto al peso total del hidrogel.
- 20 4. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones anteriores, para el cual el parámetro $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz es inferior o igual a 0,80.
- 25 5. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la masa molecular del ácido hialurónico o de una de sus sales está comprendida entre 1000 Da y 10×10^6 Da, preferentemente entre 500.000 y 4×10^6 Da.
- 30 6. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la reticulación se realiza mediante unas moléculas bi- o polifuncionales seleccionadas de entre los epóxidos, las epihalohidrinas y la divinilsulfona, sobre ácido hialurónico no reticulado o ya reticulado con o sin uno o varios polisacáridos diferentes de origen natural. Por ejemplo, el reticulante utilizado puede ser el butanodiol diglicidil éter (BDDE) o la divinilsulfona (DVS).
- 35 7. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende por lo menos otro polímero biocompatible y/o por lo menos una sustancia farmacológicamente activa y/o por lo menos una sustancia no farmacológicamente activa que tiene unos efectos positivos sobre el organismo o sobre el hidrogel.
- 40 8. Procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable, que comprende las etapas que consisten en:
- 45 a) preparar una primera mezcla que comprende por lo menos del 0,1% al 5% en peso de un biopolímero de ácido hialurónico reticulado o de una de sus sales mediante la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de dicho biopolímero con la ayuda de moléculas bi- o polifuncionales,
- b) añadir, antes, durante o después de la reticulación del biopolímero de ácido hialurónico o de una de sus sales durante la etapa a), del 0,01% al 5% en peso de glicerol, con el fin de formar una mezcla homogénea,
- c) poner el gel así obtenido en forma lista para usar,
- d) esterilizar el producto con calor húmedo.
- 50 9. Procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable según la reivindicación 8, en el que la temperatura de esterilización es superior a 100°C.
- 55 10. Procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones 8 a 9, en el que la esterilización se realiza a una temperatura superior o igual a 121°C.
11. Procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la esterilización se realiza según uno de los ciclos siguientes: 131°C durante 1 minuto / 130°C durante 3 minutos / 125°C durante 7 minutos / 121°C durante 20 minutos o 121°C durante 10 minutos.
- 60 12. Procedimiento de fabricación de un hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones 8 a 11, para el cual el gel obtenido posee una $Tan\delta$ a la frecuencia de 1 Hz inferior o igual a 1,10, preferentemente inferior o igual a 0,80.
- 65 13. Kit que se presenta en forma de jeringa y que contiene el hidrogel inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
14. Kit que se presenta en forma de ampolla o frasco y que contiene el hidrogel inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y apto para ser extraído con la ayuda de una jeringa de inyección.
15. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones 1 a 7 o kit según una de las reivindicaciones 13 a 14 aplicado para mejorar las características químicas, físicas y mecánicas de la piel de mamífero.

- 5 16. Hidrogel inyectable según una de las reivindicaciones 1 a 7 o kit según una de las reivindicaciones 13 a 14 aplicado para rellenar unas arrugas y pequeñas arrugas y/o crear volumen y/o hidratar la piel y/o reactivar la actividad celular epidérmica y/o mantener unas propiedades mecánicas de firmeza y de elasticidad de la piel y/o mantener la estimulación epidérmica y dérmica y/o para estimular la actividad anti-oxidante de la dermis y/o prevenir el envejecimiento cutáneo y/o acelerar el proceso de cicatrización de las heridas.

Fig. 1

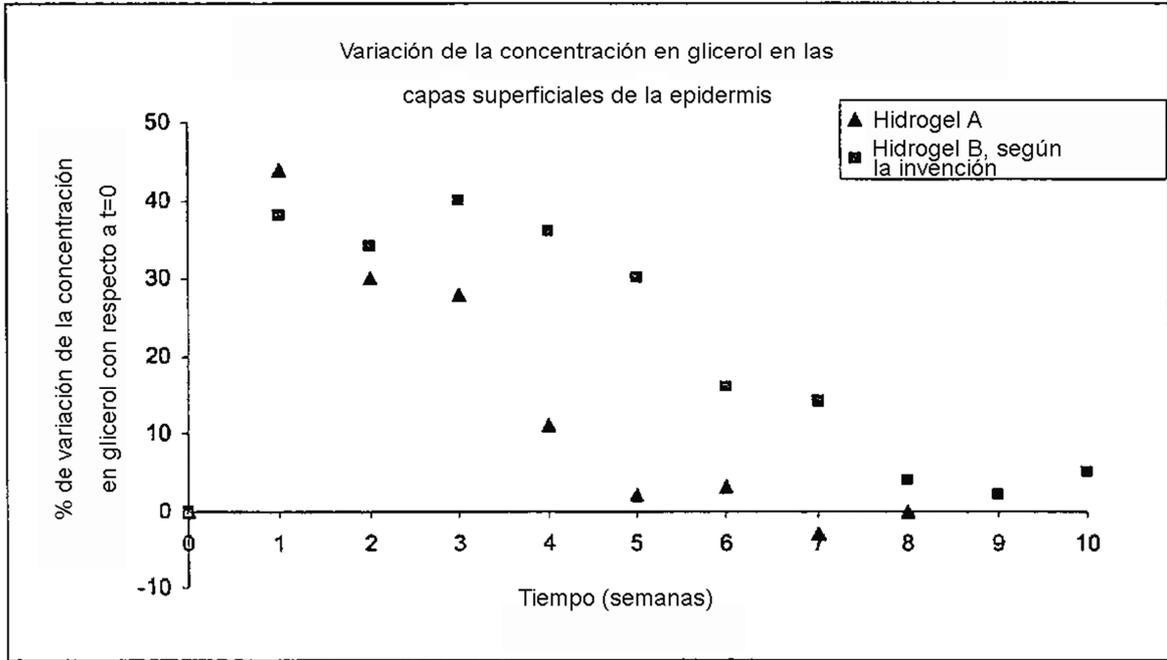


Fig. 2

