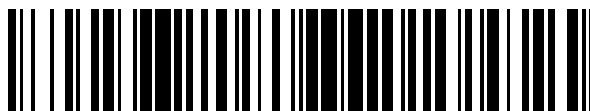


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 999**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 31/738 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2008 E 08858227 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2231108**

54 Título: **Hidrogel cohesivo monofásico biodegradable**

30 Prioridad:

07.12.2007 FR 0759641

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

25.06.2015

73 Titular/es:

**LABORATOIRES VIVACY (100.0%)
252 Rue Douglas Engelbart, Archamps
Technopole
74160 Archamps, FR**

72 Inventor/es:

**PIRON, ESTELLE MARIE y
VITALLY, GUY**

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 538 999 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 cohesivo monofásico biodegradable

La invención se refiere al campo de los hidrogeles biodegradables reticulados que poseen aplicaciones en estética, por ejemplo o en medicina.

- 5 Entre las aplicaciones estéticas se citará por ejemplo, al relleno de las arrugas pequeñas, arrugas y defectos de la piel y el aumento de los volúmenes.

Entre las aplicaciones médicas se hará mención, por ejemplo, a la inyección periuretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana, la inyección postquirúrgica para evitar las adherencias peritoneales, en particular; la inyección para la sustitución de fluidos biológicos deficientes (en las articulaciones, en particular para sustituir el líquido sinovial deficiente), y la inyección después de una cirugía de presbicia por incisiones esclerales con láser.

10 En todas estas aplicaciones los hidrogeles utilizados deben presentar unas propiedades optimizadas en términos de permanencia *in vivo*, de reología y, en términos de viscosidad para garantizar una buena « inyectabilidad », siendo aplicados estos hidrogeles por inyección con ayuda de agujas de tamaños variables dependiendo de las aplicaciones, pero que deben ser lo más finas posibles con el fin de minimizar las reacciones después de la inyección.

15 La optimización de estas diferentes propiedades conduce a unos compromisos que a menudo son poco satisfactorios, ya que en ocasiones son incompatibles. En efecto, con el fin de aumentar la permanencia *in vivo*, es conveniente aumentar el grado de reticulación, pero aumentando el grado de reticulación, la « inyectabilidad » disminuye necesariamente.

20 Se han propuesto numerosas soluciones y entre éstas se citará a las composiciones a base de partículas permanentes o muy lentamente biodegradables dispersadas en un vector de inyección, por ejemplo las partículas de PMMA (polimetacrilato de metilo) en un gel de colágeno (Artecoll), las partículas de hidrogel acrílico en un gel de hialuronato sódico reticulado (Dermalive, Dermadeep), las partículas de ácido poliláctico o poliláctida (PLA) en un vector acuoso (New Fill, Sculptra, siendo reabsorbido el PLA en 1 a 4 años en función del tamaño de las partículas).

25 Estos implantes están sujetos a controversia como consecuencia de los potenciales efectos secundarios debidos a las partículas sólidas, en particular si ellas no son redondas y si tienen un carácter permanente. Entre las complicaciones catalogadas se pueden mencionar las inflamaciones, los edemas y los granulomas.

Del mismo modo se pueden citar los implantes biodegradables a base de polisacáridos reticulados o no, esencialmente a base de hialuronato sódico.

30 Para salvar estos inconvenientes, en la mayoría de los documentos de la técnica anterior, por ejemplo en la solicitud FR2865737 presentada por ANTEIS SA o en la patente FR2861734 presentada por CORNEAL Industrie SA, los productos descritos se obtienen por una reticulación llevada a cabo mediante una mezcla de polímeros con el fin de obtener unas mezclas que presentan las propiedades deseadas de remanencia *in vivo*, de reología y de viscosidad.

35 Otra solución es recurrir a las redes de polímeros de interpenetrados IPN (Red de Polímero de Interpenetración) o redes de polímeros semiinterpenetrados (semi IPN) que permiten optimizar las propiedades y obtener unas composiciones que presentan las propiedades pretendidas, tal como, por ejemplo, en la solicitud WO 2005/061611 presentada por INNOMED que describe unas composiciones de redes semiinterpenetradas de polisacáridos obtenidas por reticulación de al menos un polisacárido en presencia de al menos un otro polisacárido que no está sometido a una reticulación, o en la patente de Estados Unidos N° US 6 224 893 presentada por el MIT (Instituto de Tecnología de Massachusetts) que describe unas composiciones formadas por al menos dos polisacáridos que son reticulados a continuación, por ejemplo por irradiación, siendo los polímeros reticulados independientemente los unos de los otros, pero siendo interpenetrados para formar las IPN.

40 Del mismo modo se han propuesto unas composiciones bifásicas inyectables. La solicitud de patente FR2733427 describe unas composiciones que comprenden una fase continua y una fase dispersada constituida por fragmentos insolubles de un hidrogel. La fase continua acuosa actúa como vehículo para la inyección de los fragmentos de la fase dispersada.

Sin embargo, estas diferentes soluciones no son completamente satisfactorias.

45 Al tratarse de geles bifásicos, los inconvenientes en términos de reacciones secundarias se han descrito en la bibliografía, y su nivel de inyectabilidad es irregular como resultado del tamaño de las partículas que puede ser de difícil controlar.

50

Además, los principales mecanismos implicados en la degradación de los geles de polisacáridos reticulados son esencialmente surfácicos y aleatorios, que son aún más pronunciados con respecto a los productos bifásicos que presentan una superficie de degradación más importante.

5 Al tratarse de productos obtenidos mediante la puesta en práctica de una reticulación en una mezcla como las que se describen en la solicitud FR 2 865 737 ó FR 2 861 734 o las IPN o semi IPN, aunque su monofase absoluta o la interpenetración de las redes garanticen una buena remanencia *in vivo* y poca o ninguna reacción secundaria, no permiten aportar una solución satisfactoria, ya que la puesta en práctica de las reacciones de reticulación en ocasiones selectivas en las mezclas, en particular de polímeros naturales, presenta unas dificultades técnicas debido, por ejemplo, a las variaciones en el peso molecular. Estos productos no permiten garantizar la perfecta reproducibilidad de las propiedades físicas de un lote a otro, dando lugar a una industrialización difícil.

La presente invención permite resolver estos diferentes inconvenientes.

15 La presente invención consiste en un hidrogel cohesivo monofásico biodegradable caracterizado porque está constituido por una mezcla homogénea de x polímeros, idénticos o diferentes, reticulados antes de su interpenetración por mezcla, en forma de hidrogel monofásico, siendo dichos polímeros reticulados insolubles en agua y miscibles entre sí y estando x comprendido entre 2 y 5.

La cohesión y el carácter monofásico de un gel según la invención se entienden a partir de la propiedad de dicho gel para conservar su estabilidad y su unidad sin posibilidad de separación de los geles constitutivos.

20 Se entiende por mezcla una yuxtaposición de x polímeros sin creación de enlace covalente entre ellos. Debido al hecho de la presencia de agrupamientos polares y del medio acuoso se crean unas interacciones entre los diferentes polímeros; siendo estas interacciones del tipo de uniones débiles de baja energía haciendo intervenir unas fuerzas tales como, por ejemplo los puentes de hidrógeno intermoleculares, incluso los enlaces iónicos.

25 La mezcla así obtenida presenta unas propiedades comparables a las de las IPN sin ser una IPN en el sentido de la definición de la IUPAC; excluyendo en efecto esa definición las mezclas de redes previamente reticuladas. Sin embargo, aquí los geles previamente reticulados y cohesivos se mezclan íntimamente, generando unas uniones entre cadenas débiles entre sí.

Se vuelven indisociables el uno del otro, generando de este modo una red de geles reticulados entrelazados cuya cohesión es similar a la de las IPN.

30 Un producto tal presenta las ventajas de las redes IPN sin los inconvenientes de la puesta en práctica de estas últimas y hace posible, en virtud de la utilización de un grado de reticulación diferente para cada gel constituyente (o idéntico si los geles tienen pesos moleculares muy diferentes) para crear unas redes más o menos densas antes de su hidratación final y después de la mezcla para obtener un producto cuyas propiedades reológicas se podrán « ajustar » mediante la medida de las propiedades de los diferentes geles constituyentes antes de la mezcla.

Las reacciones de reticulación pueden así ser puestas en práctica sobre los polímeros aislados evitando de este modo los problemas de selectividad.

35 La puesta en práctica es así facilitada y permite responder a las exigencias finales durante el uso de productos naturales cuyas propiedades, en particular el peso molecular, pueden variar de un lote al otro.

Además, la puesta en práctica de las condiciones de reticulación es simple, estando cada gel reticulado independientemente el uno del otro.

40 La mezcla obtenida de este modo combinará las ventajas de cada uno de los diferentes geles constituyentes minimizando sus inconvenientes sin provocar los efectos secundarios observados con el uso de las composiciones a base de partículas.

Se observará una optimización y una sinergia en las propiedades resultantes tanto en términos de inyectabilidad como en términos de remanencia.

45 La sinergia se obtiene como resultado de la optimización de los dos parámetros que actúan recíprocamente el uno sobre el otro, favoreciendo la débil reticulación la inyectabilidad y desfavoreciendo la remanencia y favoreciendo la fuerte reticulación la remanencia y, al contrario, desfavoreciendo la inyectabilidad.

50 Las propiedades respectivas de las redes se complementan entre sí, de modo que el gel con el parámetro elástico más elevado provocará un aumento del parámetro elástico del conjunto en comparación con el gel menos reticulado. Por otro lado, para la inyectabilidad, (relacionada con la viscosidad del producto), el gel con el nivel de inyectabilidad más débil hará posible la disminución del nivel de inyectabilidad del conjunto. De este modo se optimizan las características de la

mezcla final, con una sinergia de los parámetros elástico y viscoso de las mezclas obtenidas, adaptables en función de las proporciones respectivas de cada uno de los geles constituyentes y de la patología pretendida.

5 Del mismo modo, es posible adaptar la viscosidad de la mezcla mediante el ajuste de la proporción de cada uno de los x polímeros. En el caso de una mezcla final excesivamente fluida, la adición de un polímero altamente reticulado permitirá la obtención de un nivel de inyectabilidad conveniente. Por el contrario, en el caso de una mezcla final excesivamente viscosa, la adición de un polímero débilmente reticulado permitirá la disminución del grado de inyectabilidad del conjunto.

Por lo tanto, cualquiera que sea la aplicación pretendida, la utilización de agujas más finas que las que se usan generalmente permitirá la disminución de las reacciones inflamatorias y los traumatismos después de la inyección.

10 Siendo las características reproducibles, la remanencia del gel será conocida y predecible a los factores de variación inter individuos aproximadamente y la reproducibilidad de las propiedades de inyectabilidad permitirá un gran dominio de la acción y la eliminación de un cierto número de efectos secundarios.

15 Un hidrogel, debido a su constitución, presentará una cinética de degradación en función del número de geles mezclados y de los grados de reticulación. En efecto, la cinética de degradación es función de numerosos parámetros: el grado de reticulación, la concentración de polímero, así como el peso molecular de los polímeros usados en el momento de la reticulación.

20 La cinética de degradación se ralentizará: en efecto, la mezcla de manera homogénea de los geles con grados variables de remanencia permitirá fortalecer la remanencia global por un efecto de « dilución » de las divisiones aleatorias del gel ya sea de los radicales libres, ya sea de las enzimas (hialuronidasas, etc...) presentes en la dermis o en el fluido biológico sustituido. Por lo tanto, el producto final fabricado de este modo será más remanente para los niveles de inyección equivalentes, todo esto sin dejar de ser perfectamente biodegradable.

25 La remanencia será igualmente optimizada del mismo modo como resultado de la interpenetración de las redes, aumentando la densidad de los nudos o enlaces químicos al tiempo que conserva la independencia mecánica y química de los 2 a x geles reticulados. Por lo tanto, el ataque aleatorio de los radicales libres es estadísticamente más débil en comparación con un gel monofásico simple (1 sola red, fragilidad de los enlaces más rápida en la superficie, menor densidad de los enlaces químicos). Del mismo modo, la accesibilidad al núcleo del gel se volverá igualmente mucho más difícil para las degradaciones enzimáticas o a través de los antígenos CD44. Además, el uso de diferentes pesos moleculares en cada gel monofásico reticulado previamente permitirá la formación de redes con una estructura o malla más o menos densa y de este modo reforzar aún más la remanencia in vivo.

30 En un modo de realización el hidrogel según la invención se caracteriza porque los polímeros son escogidos entre los polisacáridos.

En un modo de realización el hidrogel según la invención se caracteriza porque los polímeros son escogidos del grupo constituido por ácidos polilácticos y sus derivados, N-Vinil pirrolidona, ácidos polivinílicos, poli(acrilamidas) y polímeros acrílicos y derivados biológicamente aceptables.

35 Los polisacáridos son escogidos del grupo constituido por ácido hialurónico, queratán, heparina, celulosa y derivados de celulosa, ácido alginico, xantano, carragenano, quitosano, condroitina y sus sales biológicamente aceptables.

En un modo de realización, al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por el ácido hialurónico y sus sales biológicamente aceptables.

40 En otro modo de realización, el hidrogel de acuerdo con la invención se caracteriza porque al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por los derivados de celulosa y sus sales biológicamente aceptables.

En otro modo de realización, el hidrogel de acuerdo con la invención se caracteriza por que al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por la condroitina y sus sales biológicamente aceptables.

45 En otro modo de realización, el hidrogel de acuerdo con la invención se caracteriza porque al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por el quitosano y sus sales y derivados biológicamente aceptables.

Los polisacáridos que se pueden poner en práctica en el hidrogel de acuerdo con la presente invención son de cualquier tipo conocido en la materia y se escogen preferentemente entre los producidos por fermentación bacteriana. En general, los polisacáridos utilizables en el marco de la presente invención presentan un peso molecular PM comprendido entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 6 MDa, comprendido preferentemente entre aproximadamente 0,04 y aproximadamente 4 MDa, aún preferentemente comprendido entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 3 MDa.

Se da preferencia en particular al ácido hialurónico y sus sales, en particular a sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico, tales como las sales de sodio, potasio, calcio, ventajosamente la sal de sodio.

Son igualmente ventajosamente utilizados el sulfato de condroitina y sus sales y derivados de celulosa, tales como la hidroxipropilmetilcelulosa o la carboximetilcelulosa, y las mezclas de dos o más de los mismos.

- 5 El hialuronato sódico presenta propiedades particularmente ventajosas debido a su perspectiva importante de uso en inyección intradérmica, intraarticular, intraperitoneal, y otras, así como por sus excelentes propiedades reológicas, los geles constitutivos del hidrogel de acuerdo con la invención se basan preferentemente en hialuronato sódico.

En un modo de realización, los x polímeros son idénticos.

En un modo de realización, los x polímeros son diferentes.

- 10 En un modo de realización, el hidrogel de acuerdo con la invención se caracteriza porque x es igual a 2.

De acuerdo con un modo particular de realización, el primero de los x polisacáridos se escoge entre el grupo constituido por el ácido hialurónico y sus sales, los derivados de celulosa y sus sales y el xantano y el segundo es escogido entre el grupo constituido por el sulfato de condroitina y sus sales, el quitosano y sus sales y derivados, los derivados de celulosa y sus sales y los ácidos alginicos. En otro particular modo de realización, el primero de los x polímeros es escogido entre el grupo constituido por el ácido hialurónico y sus sales, los derivados de celulosa y sus sales y el xantano y el segundo es escogido entre el grupo constituido por los ácidos polilácticos y sus derivados y los derivados acrílicos.

- 15 De acuerdo con un modo de realización, el primero de los x polímeros es escogido entre el grupo del hialuronato sódico y el segundo es escogido entre el grupo constituido por el sulfato de condroitina y sus sales, el quitosano y sus sales y derivados, los derivados de celulosa y sus sales y los ácidos alginicos.

En el hidrogel de acuerdo con la presente invención, la relación ponderada de masa entre el polisacárido fuertemente reticulado y el polisacárido débilmente reticulado puede variar dentro de muy grandes proporciones, según la naturaleza de los polisacáridos usados, sus tasas de reticulación respectivas, y del mismo modo según las propiedades finales pretendidas.

- 20 Por lo general, la proporción ponderada de masa de gel de polisacárido fuertemente reticulado en el producto final está comprendida entre aproximadamente un 0,1 y un 99,9 %, preferentemente de un 5 a un 50 % del gel 1 que presenta un grado de reticulación x1 y de un 50 a un 95 % del gel 2 que presenta un grado de reticulación x2 o incluso más preferentemente de un 10 a un 40 % del gel 1 que presenta un grado de reticulación x1 y de un 60 a un 90 % del gel 2 que presenta un grado de reticulación x2.

- 30 La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de un hidrogel biodegradable de acuerdo con la invención; este procedimiento comprende una etapa de desarrollo de una especificación de las cargas que fijan las propiedades reológicas pretendidas en función de las aplicaciones.

- 35 Para la determinación de la tasa de remanencia se prevé una elasticidad, siendo esta resultante de la tasa de reticulación y para la determinación de la inyectabilidad, la viscosidad en la tasa de cizallamiento elevada unidad del mismo modo a la tasa de reticulación está fijada, dependiendo estos parámetros de los productos de partida, en particular de su peso molecular.

Las tasas de reticulación fijadas así como las proporciones respectivas de los geles constituyentes, el procedimiento de preparación de un hidrogel cohesivo monofásico biodegradable de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende al menos las etapas de:

- 40 - reticulación de un primer polímero con un grado de reticulación x1
- reticulación de un segundo polímero con un grado de reticulación x2
- interpenetración por mezcla íntima de dos polímeros,
- hidratación
- interpenetración final por mezcla final después de la hidratación.

- 45 La hidratación se realiza, por ejemplo, por inmersión en o por adición de una solución isotónica tamponada.

Según un modo de realización, el procedimiento también comprende x etapas de reticulación de los x polímeros antes de la mezcla de los x polímeros reticulados.

- La hidratación se efectúa por lo general en un medio acuoso, por mezcla simple de una mezcla de geles reticulados con una solución acuosa, ventajosamente fisiológica tamponada, con el fin de obtener una concentración final, variable dentro de muy grandes proporciones, según la naturaleza de los polisacáridos usados, sus tasas de reticulación respectivas, e igualmente según la utilización prevista. La solución tamponada que se puede usar puede ser, por ejemplo, una solución fisiológica, osmolar que presenta un pH comprendido entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 7,5.
- Esta concentración final de polisacáridos totales está comprendida por lo general entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 mg/g, preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg/g, por ejemplo aproximadamente 20 mg/g de hidrogel.
- 10 El procedimiento de la presente invención permite obtener de este modo un hidrogel cohesivo monofásico biodegradable, inyectable y de remanencia larga.
- En el procedimiento de preparación que se ha descrito anteriormente, las dos etapas de reticulación se realizan en un medio cuyo valor de pH es idéntico o diferente. Cada una de estas etapas se puede realizar en medio ácido o básico, preferentemente en medio básico, por ejemplo a un pH comprendido entre 8 y 14, preferentemente entre 8 y 13.
- 15 Las reacciones de reticulación puestas en práctica en el procedimiento de la invención son unas reacciones bien conocidas por el experto en la materia. Para cada polisacárido y/o agente de reticulación, el experto en la materia podrá desarrollar y optimizar las condiciones de las reticulaciones en función de dicho polisacárido y de dicho agente de reticulación: grado de reticulación, temperatura, pH. Sin embargo, es preciso que las etapas de reticulación se realicen a pH constante, sea ácido, sea básico, tal como se ha indicado anteriormente.
- 20 Los agentes reticulantes que intervienen en las etapas de reticulación son por lo general agentes de reticulación bi- o poli-funcionales de diferentes tipos, y se pueden escoger, por ejemplo, entre DVS (divinilsulfona) en medio alcalino (véase la patente de Estados Unidos N° 4 582 865), los epoxi bi- o poli-funcionales (véase la patente de Estados Unidos N° 4 716 154), las carbodiimidas, el formaldehído (véase la patente del Reino Unido N° GB 2 151 244).
- En particular, se prefieren los agentes de tipo bi- o poli-epóxidos, efectuándose las reacciones en un medio básico para generar los enlaces éter con los grupos funcionales -OH del polisacárido, o en un medio ácido, lo que da lugar a unos enlaces de tipo éster. La solicitud de patente WO 2000/46253 utiliza sucesivamente estas dos condiciones de pH con el fin de optimizar la reticulación del polisacárido. En cualquier caso, es preferente realizar las reacciones de reticulación en condiciones de pH básico, ya que, en medio acuoso, los enlaces de éster, obtenidos en medio ácido, son generalmente más débiles que los enlaces de éter, obtenidos en medio básico.
- 25 A título de agente reticulante, se puede usar un epóxido o sus derivados, y en particular el 1,4-butanodioldiglicidiléter (BDDE), el diepoxi-octano o el 1,2-bis-(2,3-epoxipropil)-2,3-etileno. Es preferente el uso de forma particular el 1,4-butanodioldiglicidiléter (BDDE) para cada una de las etapas de reticulación.
- Se debe entender que cada una de las etapas de reticulación se puede efectuar con uno o varios agentes reticulantes, pudiendo ser éstos idénticos o diferentes en la una o en la otra de las etapas, en las condiciones de pH indicadas más arriba.
- 35 Después de cada una de las etapas de reticulación, los polisacáridos se pueden purificar ventajosamente, de acuerdo con las técnicas clásicas de purificación (por ejemplo por lavado con flujo de agua continuo, baños de diálisis, y otros), con el fin de eliminar el agente de reticulación residual que no haya reaccionado.
- Además, las etapas de reticulación pueden ir seguidas ventajosamente de una etapa de neutralización (es decir, hasta un valor de pH de aproximadamente 7), por ejemplo por adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico 1 N.
- En el hidrogel según la invención, los x polímeros presentan unos grados de reticulación diferentes, presentando al menos uno de los x polímeros un grado de reticulación x_1 y al menos uno de los x polímeros presentan un grado de reticulación x_2 y x_1 siendo superior a x_2 .
- En un modo de realización, en el hidrogel de acuerdo con la invención, los x polímeros presentan unos grados de reticulación idénticos. Quedando entendido que en este caso los polímeros tienen unos pesos moleculares diferentes.
- 45 En un modo de realización, x_1 y x_2 están comprendidos entre 0,02 y 0,4 y preferentemente entre 0,08 y 0,2.
- Al final de la reticulación, puede ser ventajoso neutralizar el gel obtenido, de acuerdo con los métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo por adición de ácido cuando la reticulación se lleva a cabo en un medio básico, y mediante la adición de una base cuando la reticulación se lleva a cabo en un medio ácido.
- 50 La mezcla obtenida al final del proceso puede eventualmente ser sometida a una etapa de hidratación complementaria,

con el fin de obtener un gel bajo forma de hidrogel inyectable, adaptado a las aplicaciones previstas.

La invención se refiere al uso de un hidrogel de acuerdo con la invención, para la formulación de una composición de viscosuplementación.

5 La invención se refiere al uso de un hidrogel de acuerdo con la invención, para la formulación de una composición para el relleno de las arrugas.

Las aplicaciones previstas son más particularmente las aplicaciones observadas normalmente en el marco de las sustancias inyectables viscoelásticas de polisacáridos usadas o que se pueden usar potencialmente en las patologías o tratamientos siguientes:

- inyecciones estéticas: relleno de arrugas, defectos cutáneos o para dar volumen (pómulos, mentones, labios);
- 10 - tratamiento de la artrosis, inyección en la articulación como sustitución o complemento del líquido sinovial deficiente;
- inyección periuretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana;
- inyección postquirúrgica para evitar las adherencias peritoneales en particular;
- inyección después de una cirugía de presbicia por incisiones en la esclerótica con láser;
- 15 - inyección en la cavidad vítrea.

Más particularmente, en cirugía estética, en función de sus propiedades viscoelásticas y de remanencia, el hidrogel según la invención podrá ser utilizado:

- para el relleno de arrugas finas, medias o profundas, y se podrá inyectar con agujas de diámetro fino (por ejemplo, de calibre 27);
- 20 - como agente para dar volumen con una inyección con agujas de mayor diámetro, por ejemplo, de calibre 22 a 26, y más largas (por ejemplo, de 30 a 40 mm); en este caso, su carácter cohesivo permitirá garantizar su mantenimiento en el lugar de la inyección.

El hidrogel de acuerdo con la invención encuentra igualmente una aplicación importante en cirugía de articulaciones y en cirugía dental, por ejemplo para el relleno de bolsillos periodontales.

25 Estos ejemplos de uso no son en modo alguno limitantes, siendo el hidrogel de acuerdo con la presente invención más ampliamente destinado a:

- rellenar volúmenes;
- generar espacios en el seno de ciertos tejidos, favoreciendo de este modo su funcionamiento óptimo;
- sustituir líquidos fisiológicos deficientes.

30 El hidrogel de acuerdo con la invención puede tener del mismo modo una aplicación totalmente interesante como matriz para la liberación de uno (o más) principio o principios activos disperso o dispersos de antemano dentro de ella. Por principio activo se entiende cualquier producto que es farmacológicamente activo: principio activo medicinal, antioxidante (sorbitol, manitol, ...), antiséptico, antiinflamatorio, anestésicos locales (lidocaína, ...), etc.

35 De manera práctica, el hidrogel de acuerdo con la invención, preferentemente después de la purificación y la hidratación en hidrogel, puede ser envasado, por ejemplo en jeringas, y se esteriliza de acuerdo con cualquier medio conocido por sí mismo (por ejemplo, en autoclave) para su comercialización y/o uso directo.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende un hidrogel de acuerdo con la invención, envasado en una jeringa esterilizada.

Las características de los geles de acuerdo con la invención se muestran en los ejemplos que siguen a continuación.

40 Ejemplos

Grado de reticulación:

Los grados de reticulación x en los ejemplos que siguen a continuación se definen por:

x = número de moles de agente de la reticulación introducidos en el medio de reacción / número total de motivos disacáridos introducidos en el medio de reacción.

Ejemplo 1:

Gel de Reticulación 1

5 Etapa a): Hidratación de fibras de hialuronato sódico en forma de gel no reticulado

En un recipiente se pesan fibras de hialuronato sódico de calidad para inyección (1 g ; masa molecular : aproximadamente 2,7 MDa). Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 1 % en agua (7,4 g), la mezcla se homogeniza durante aproximadamente 1 hora con la espátula, a temperatura ambiente y 900 mm de Hg.

Etapa b): Reticulación

10 Se añade BDDE (65 mg) al gel de hialuronato sódico (NaHA) no reticulado obtenido en la etapa anterior, homogeneizando la mezcla con la espátula durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El conjunto se coloca a continuación al baño María a 50 °C durante 2 h 20 con el fin de obtener un grado de reticulación de X1 de aproximadamente 0,14.

Etapa c): Neutralización, purificación

15 El gel final reticulado se neutraliza a continuación mediante la adición de HCl 1 N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o inflado hasta 30 mg/g de HA. De este modo se obtiene un hidrogel de NaHa reticulado a través de la vía usada habitualmente: G1 de concentración en HA de aproximadamente 30 mg/g.

20 Una parte del gel se conserva con esta concentración, la otra se diluye por adición de tampón fosfato para obtener 20 mg/g de HA al final, a continuación, este gel se homogeniza antes de rellenarlo en jeringas están esterilizadas en autoclave: jeringas de gel G1 a 20 mg/g esterilizadas.

Reticulación del Gel 2

Etapa a): Hidratación de fibras de hialuronato sódico en forma de gel no reticulado

25 Fibras de hialuronato sódico de calidad para inyección (1 g ; masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa) ; se pesan y se secan previamente en un recipiente. Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 1 % en agua (6,3 g), la mezcla se homogeniza durante aproximadamente 1 hora con la espátula, a temperatura ambiente y 900 mm de Hg.

Etapa b): Reticulación

30 Se añade BDDE (43 mg) al gel de hialuronato sódico (NaHA) no reticulado obtenido en la etapa anterior, homogeneizando la mezcla con la espátula, a temperatura ambiente y presión atmosférica durante aproximadamente 30 minutos. A continuación, el conjunto se coloca al baño María a 50 °C durante 2 h 20, con el fin de obtener un grado de reticulación X2 de aproximadamente 0,09.

Etapa c): Neutralización, purificación

35 El gel final reticulado se neutraliza a continuación por adición de HCl 1 N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o inflado hasta 30 mg/g de HA. De este modo se obtiene un hidrogel de NaHa reticulado por la vía usada habitualmente: G2 de concentración en HA aproximadamente a 30 mg/g.

Ejemplo 2:

Mezcla/interpenetración de los Geles G1 y gel 2 en una proporción de G1 al 10 % - G2 al 90 %

Mezclas/interpenetración de los geles G1 y G2 al 10 % - 90 %

40 Se pesan 18 g del gel G2 a 30 mg/g, y se añaden al mismo 2 g del gel G1 obtenido al final de la etapa c) precedente (G1 a 30 mg/g) y se añaden 10 g de tampón fosfato y los 2 geles se colocan bajo agitación mecánica lenta durante 1 h a presión hiperbárica.

La mezcla así obtenida es un gel homogéneo que comprende 20 mg/g de HA, compuesto por 2 redes interpenetradas, por lo tanto, este gel se envasa en jeringas y autoclave.

Ejemplo 3:

Mezcla/interpenetración de los Geles G1 y 2 en proporción de un 50 % - 50 %

Los geles obtenidos al final de la etapa c) de cada ejemplo anterior: gel 1 reticulado a X1 aproximadamente a 0,14 y G2 reticulado a X2 aproximadamente a 0,09, ambos con una concentración aproximadamente a 30 mg/g de HA son pesados: 10 g de G1 + 10 g de G2.

- 5 Del mismo modo se añaden 10 g de tampón fosfato y los 2 geles se colocan bajo agitación mecánica lenta durante 1 h a presión hiperbárica.

La mezcla obtenida de este modo es un gel homogéneo que comprende 20 mg/g de HA, compuesto por 2 redes interpenetradas, por lo tanto, este gel se envasa en jeringas y autoclave.

Ejemplo 4:

- 10 Caracterización de los geles de los ejemplos 1 y 2:

- gel G1 reticulado a X1,
- mezcla de G1 al 10 % y G2 al 90 % reticulado a X2,
- mezcla de G1 al 50 % y G2 al 50 %.

Estos 3 productos finales estando los 3 a una concentración final de 20 mg/g en HA.

- 15 Caracterización de la fuerza de extrusión o « inyectabilidad » :

Este ensayo se realiza sobre los geles envasados en jeringas y esterilizados, con agujas 27G1/2, sobre un banco de tracción con una velocidad de compresión de 13 mm/min. Los resultados de las fuerzas de extrusión de cada uno de los ejemplos 1, 2 y 3 se muestran en la tabla que sigue a continuación:

Gel sometido a ensayo	Inyectabilidad (N)
Gel 1	37
Gel 1 al 10 % + Gel 2 al 90 %	21
Gel 1 al 50 % + Gel 2 al 50 %	31

20

Se observa claramente una inyectabilidad más débil de las redes de interpenetradas de los geles reticulados en comparación con el gel G1 solo.

Ensayo de degradación

- 25 Estos diferentes geles han sido igualmente caracterizados mediante un ensayo de degradación *in vitro* a la temperatura. Este ensayo permite simular la remanencia posterior *in vivo* de los geles inyectados por vía intradérmica. Se desarrolló sobre la base de las especificaciones del ensayo de remanencia que se describe en la patente FR2861734. Todos los geles se colocaron en un autoclave a 93 °C durante 14 h, 24 h y 48 h, con la caracterización de la elasticidad después de cada tiempo. Las curvas de tendencia de los resultados de degradación de estos diversos geles posteriormente hacen posible evaluar el tiempo de vida media de estos diferentes geles (*período de tiempo necesario para tener $G' = G'0 / 2$, en horas*), con $G'0 =$ elasticidad en $t0$ del gel caracterizado. Los tiempos de vida media obtenidos igualmente se muestran en la tabla que sigue a continuación.
- 30

Gel sometido a ensayo	Tiempos de vida media (horas)
Gel1	19

Gel 1 al 10 % + Gel 2 al 90 %	22,5
Gel 1 al 50 % + Gel 2 al 50 %	20,5

Se observa una degradación más importante para el gel 1 sólo en comparación con las dos redes interpretadas de los geles reticulados previamente.

5 Por lo tanto, para una inyectabilidad inferior y por lo tanto un mejor control de la acción quirúrgica, los tiempos de vida media de las redes interpenetradas de los geles obtenidos según la invención son más largos, lo que garantiza un tiempo de permanencia *in vivo* superior.

Ejemplo 5:

10 Con el fin de confirmar la cohesión y la naturaleza monofásica de los hidrogeles de acuerdo con la invención, se llevaron a cabo ensayos de centrifugación manual 3 veces durante 5 minutos en las mezclas 10/90 y 50/50 de 20 mg/g de NaHA obtenidas en los ejemplos precedentes.

En comparación, se produce un producto de tipo « bifásico », tal como se ha descrito en la técnica anterior siguiendo el procedimiento de la patente EP0466300 con un 50 % de partículas de NaHA reticuladas, dispersadas en un 50 % de producto viscoso de NaHA no reticulado, las dos fases después de haber sido hidratadas previamente en tampón de fosfato, a 20 mg/g de NaHA.

15 Los productos de acuerdo con la invención obtenidos en los ejemplos precedentes no muestran ninguna decantación; el producto, si se expulsa después de las operaciones de centrifugación siempre tiene un aspecto homogéneo.

20 Por el contrario, el producto de tipo « bifásico » muestra, después de la centrifugación, las partículas decantadas en el fondo de la jeringa. Si el producto se expulsa de la jeringa, el producto viscoso sale primero, seguido por las partículas, que no tienen ninguna cohesión entre ellas, aglomeradas en el fondo de la jeringa, y que hacen que la inyectabilidad sea particularmente difícil.

Ejemplo 6:

Mezcla / interpenetración de los geles G1 y G2 del ejemplo 1, para obtener al final geles y mezclas de geles con una concentración de 25,5 mg/g de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2 con ajuste de las concentraciones de NaHA por adición de tampón fosfato, en las proporciones siguientes:

Gel de Tipo IPN 1 : Gel 1 de ret X1 al 70 % + Gel 2 de ret X2 al 30 %

Gel de Tipo IPN 2 : Gel 1 de ret X1 al 50 % + Gel 2 de ret X2 al 50 %

Gel de Tipo IPN 3 : Gel 1 de ret X1 al 30 % + Gel 2 de ret X2 al 70 %

25 A continuación estos geles se envasan en jeringas y se esterilizan en autoclave.

La caracterización de la fuerza de extrusión y de la elasticidad de estos geles de Tipo IPN y del Gel 1 reticulado en X1 se reduce a una concentración en NaHA de 25,5 mg/g:

30 La fuerza de extrusión se caracteriza sobre el banco de tracción Mecmesin a una velocidad de compresión de 50 mm/min con agujas de 23G1 ¼, y los resultados se exponen en la tabla que sigue a continuación.

La elasticidad se caracteriza en un reómetro AR 2000 Ex de TA Instruments, que oscila a 25 °C, anotando el valor de la elasticidad a una frecuencia de 1 Hz, y los resultados soldados en la tabla que sigue a continuación.

	Gel 1 a 25,5 mg/g	Geles de interpenetración 1 25,5 mg/g	Geles de interpenetración 2 25,5 mg/g	Geles de interpenetración 3 25,5 mg/g
--	-------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Fuerza de extrusión (N) Aig de 23G 1 ¼ Velocidad 50 mm/min	63	61	61	57
Elasticidad : G' (Pa) a 1 Hz	200	225	244	265

5 En los 3 geles de interpenetración se observan: fuerzas de extrusión bastante próximas, pero todas inferiores a las del gel 1, para las elasticidades que aumentan. Por lo tanto, el uso de esta técnica de interpenetración de geles reticulados permite obtener productos acabados de reología variable: elasticidad creciente (por lo tanto, un mejor efecto para dar volumen y una remanencia esperada superior) para los niveles de inyectabilidad más débiles.

Ejemplo 7:

Síntesis del gel 3: Se sintetiza un gel siguiendo el protocolo / condiciones procedimentales del ejemplo 1, Gel 1:

Etapa a): Hidratación de fibras de hialuronato sódico en forma de gel no reticulado

Esta etapa es idéntica a la etapa a) de síntesis del gel 1 del ejemplo 1.

10 Etapa b): Reticulación del gel

Esta etapa es idéntica a la etapa b) de síntesis del gel 1 del ejemplo 1, con 81 mg de BDDE. Se obtiene un Gel 3 de grado de reticulación X3 de aproximadamente 0,17.

Etapa c): Neutralización, purificación

15 Esta etapa es idéntica a la etapa c) de síntesis del Gel 1 del ejemplo 1, para obtener un gel G3 de concentración en HA de aproximadamente 30 mg/g.

Una parte del gel se conserva a esta concentración, la otra se diluye por adición de tampón fosfato para obtener 24 mg/g de HA al final, a continuación, este gel se homogeniza antes de rellenarlo en jeringas que se esterilizan en autoclave: jeringas de gel G3 a 24 mg/g esterilizadas.

Gel 1/ Gel 3 de Interpenetración en proporciones de 80/20:

20 Se pesan 16 g del gel G1 a 30 mg/g, y se añaden al mismo 4 g del gel G3 a 30 mg/g obtenido al final de la etapa c) precedente. Se añaden 5 g de tampón fosfato y los 2 geles se colocan en agitación mecánica lenta durante 1 h.

La mezcla obtenida de este modo es un gel homogéneo de 24 mg/g de HA, compuesto por 2 redes interpenetradas, y por lo tanto este gel se envasa en jeringas y autoclave.

Caracterización de los geles y geles interpenetrados que se han descrito anteriormente:

- 25
- El gel 3 de grado de reticulación X3, a 24 mg/g,
 - el gel 1 de grado de reticulación X1 se reduce previamente a 24 mg/g, se envasa en jeringas y se esteriliza,
 - y la mezcla de geles interpenetrados Gel 1 al 80 % + Gel 3 al 20 %, a 24 mg/g.

30 Estos geles se caracterizan por la fuerza de extrusión. Los ensayos se realizan con agujas de 27G1/2, sobre un banco de tracción Mecmesim con una velocidad de compresión de 13 mm/min. Los resultados de las fuerzas de extrusión de cada uno de estos geles son expuestos en la tabla que sigue a continuación.

Estos geles se caracterizan del mismo modo con el ensayo de degradación *in vitro* a la temperatura que se describe en el ejemplo 4. Los tiempos de vida media obtenidos son igualmente expuestos en la tabla que sigue a continuación.

	Fuerza de extrusión (N) Aguja de 27G1/2 - 13 mm/min	Tiempos de vida media (horas)
--	---	-------------------------------

Gel 1 - X1 - 24 mg/g	27	17
Gel 3 - X3 - 24 mg/g	30	21
gel 1 al 80 % / Gel 3 al 20 % - 24 mg/g	23	20,5

Por lo tanto, se observa una remanencia equivalente de los geles interpenetrados y del gel 3 reticulado con el grado más elevado X3, esto para un nivel de inyectabilidad inferior de estos geles interpenetrados.

Ejemplo 8:

5 Síntesis de 3 geles reticulados monofásicos según los ejemplos 1 y 2:

- Gel 4:

Etapa a): idéntica a la etapa a) de síntesis del gel 1 del ejemplo 1 con 1 g de HA de peso molecular de aproximadamente 2,7 MDa y 6,8 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 1 % en agua. Las condiciones de homogeneización son las mismas que en el ejemplo 1.

10 Etapa b): Reticulación: idéntica a la etapa b) de síntesis del gel 1 del ejemplo 1 con 62 mg de BDDE. El conjunto se lleva al baño María a 50 °C durante 3 horas, para obtener un grado de reticulación X4 de aproximadamente 0,13.

15 Etapa c): Neutralización, purificación: idéntica a la etapa c) de síntesis del gel 1 del ejemplo 1 para obtener un gel 4 la 30 mg/g. Una parte del gel se conserva a esta concentración, la otra se diluye por adición de tampón fosfato para obtener 24 mg/g de HA al final, este gel a continuación se homogeniza antes de ser envasado en jeringas que se esterilizan en autoclave: jeringas de gel G4 a 24 mg/g esterilizadas.

- Gel 5:

Etapa a): idéntica a la etapa a) de síntesis del gel 4.

20 Etapa b): Reticulación: idéntica a la etapa b) de síntesis del gel 4 con 80 mg de BDDE. El conjunto se lleva al baño María a 50 °C durante 3 horas, para obtener un grado de reticulación X5 de aproximadamente 0,17.

25 Etapa c): Neutralización, purificación: idéntica a la etapa c) de síntesis del gel 4 para obtener un gel 5 a 30 mg/g. Una parte del gel se conserva a esta concentración, la otra se diluye por adición de tampón fosfato para obtener 24 mg/g de HA al final, este gel a continuación se homogeniza antes de ser envasado en jeringas que se esterilizan en autoclave: jeringas de gel G5 ha 24 mg/g esterilizadas.

- Gel 6:

Etapa a): Idéntica a la etapa a) de síntesis del gel 2 del ejemplo 1 con 1 g de hialuronato sódico de peso molecular de aproximadamente 1,3 MDa y 5,7 g de una solución acuosa de hidróxido sódico al 1 % en agua.

30 Etapa b): Reticulación Idéntica a la etapa c) del ejemplo 1 con 41 mg de BDDE. El conjunto se lleva al baño María a 50 °C durante 3 horas, para obtener un grado de reticulación X6 de aproximadamente 0,09.

Etapa c): Neutralización, purificación

35 Idéntica a la etapa c) de síntesis del gel 5 precedente para obtener un gel 6 que comprende 30 mg/g. Una parte del gel se conserva a esta concentración, la otra se diluye por adición de tampón fosfato para obtener 24 mg/g de HA al final, a continuación este gel se homogeniza antes de ser envasado en jeringas que se esterilizan en autoclave: jeringas de gel G6 a 24 mg/g esterilizadas.

Interpenetración de los geles 4, 5 y 6 (proporciones respectivas: 25 %, 5 %, 70 %)

Se pesan 5 g de gel G4 a 30 mg/g, 1 g de gel G5 a 30 mg/g y a continuación 14 g de gel G6 a 30 mg/g. Se añaden 5 g de tampón fosfato y los 3 geles se colocan en agitación mecánica lenta durante 1 h. De este modo se obtiene un gel

final G7 monofásico a 24 mg/g de hialuronato sódico compuesto por 3 geles reticulados monofásicos interpenetrados.

Caracterización de la elasticidad y de la fuerza de extrusión de los 3 geles clásicos y de la mezcla interpenetrada:

De acuerdo con los métodos que se han descrito en los ejemplos precedentes.

	Gel 4 24 mg/g	Gel 5 24 mg/g	Gel 6 24 mg/g	Gel G7 (interpenetrados 4-5 y 6) 24 mg/g
Fuerza de extrusión (N) Aig de 23G 1 ¼ Velocidad de 13 mm/min	31	38	18	16
Elasticidad: G' (Pa) a 1 Hz	245	415	186	224

5

El gel G7 compuesto por la interpenetración de los 3 geles reticulados los (G4, G5 y G6) con la fuerza de extrusión más débil, esto para un valor de elasticidad superior de un 20 % aproximadamente al del gel G6 de nivel de inyectabilidad próxima pero ligeramente superior.

10

Su elasticidad es inferior de un 10 % solamente con respecto a la del gel 4 cuyo nivel de inyectabilidad es superior a más de un 40 %.

Se observa claramente el interés de estos geles interpenetrados.

Ejemplo 9:

Interpenetración de gel HA reticulado y CMC (carboximetil celulosa) reticulado.

- Gel reticulado de CMC: gel G8

15

Etapa a): Hidratación de la CMC Na bajo forma de gel no reticulado

Se pesa 1 g de carboximetil celulosa sódica de viscosidad intrínseca (proporcionada por SIGMA) en un recipiente.

Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 1 % en agua (7,3 g), la mezcla se homogeneiza durante aproximadamente 90 minutos con la espátula, a temperatura ambiente y 900 mm de Hg.

20

Etapa b): Reticulación

Se añade BDDE (37 mg) al gel de CMC no reticulado obtenido en la etapa anterior, homogeneizando la mezcla con la espátula durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el conjunto se coloca al baño María a 50 °C durante 3 h con el fin de obtener un grado de reticulación X8 de aproximadamente 0,19.

25

Etapa c): Neutralización, purificación

El gel final reticulado se neutraliza a continuación por adición de HCl 1 N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o inflado hasta 45 mg/g de HA. De este modo se obtiene un hidrogel de CMC Na reticulado por la vía usada habitualmente: G8 de concentración en CMC que comprende aproximadamente 45 mg/g.

30

- Gel de interpenetración G1 de HA y gel G8 de CMC

El gel G1 de HA reticulado a un grado de 0,14, a una concentración de 30 mg/g se añade en diversas proporciones al gel G8 de CMC Na reticulado, se añade tampón fosfato para ajustar las concentraciones finales a 26 mg/g de HA y 37 mg/g de CMC, los 2 geles se colocan en agitación mecánica lenta con el tampón fosfato durante 1 hora a presión hiperbárica. De este modo se obtienen 3 geles interpenetrados tales como los que se describen a continuación:

ES 2 538 999 T3

Gel 9 : G1 al 30 % + G8 al 70 %

Gel 10 : G1 al 50 % + G8 al 50 %

Gel 11 : G1 al 70 % + G8 al 30 %

5 Estos 3 geles interpenetrados se envasan a continuación en jeringas y se caracterizan por reología (módulo elástico G') y por inyectabilidad con una velocidad de 13 mm/min con una aguja de 27G1/2. Los geles G1 y G8 se ajustan del mismo modo a las concentraciones de 26 mg/g para G1 y 37 mg/g para G8 con el fin de compararlos con los 3 geles interpenetrados.

Los resultados de las caracterizaciones se reagrupan en la tabla que sigue a continuación.

	G1 (HA reticulado, 26 mg/g)	G8 (CMC reticulado, 37 mg/g)	G9 interpretado Gel G1 al 30 % + G8 al 70 %	G10 interpretado Gel G1 al 50 % + G8 al 50 %	G11 interpretado Gel G1 al 70 % + G8 al 30 %
Módulo elástico G' à 1Hz (Pa)	235	265	240	243	264
Inyectabilidad Aig 27G1/2 (N)	33	18	18	12	16

10 Se observa un módulo elástico casi constante de los 5 geles interpretados o no, pero con unos niveles de inyectabilidad más débiles para los geles interpenetrados que para cada gel reticulado independiente, con un efecto de sinergia importante sobre la mezcla a 50/50 (Gel 10).

REIVINDICACIONES

1. Hidrogel cohesivo monofásico biodegradable **caracterizado porque:**
 - 5 - está constituido por una mezcla homogénea de x polímeros, idénticos o diferentes, reticulados en forma de hidrogeles monofásicos, antes de su interpenetración por mezcla íntima generando uniones intercatenarias entre los polímeros, siendo dichos polímeros reticulados insolubles en agua y miscibles entre sí, y
 - estando x comprendido entre 2 y 5,
 - siendo los x hidrogeles indisociables.
2. Hidrogel de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque:**
 - 10 - los x polímeros presentan unas tasas de reticulación diferentes, presentando al menos uno de los x polímeros un grado de reticulación x1 y presentando al menos uno de los x polímeros un grado de reticulación x2, siendo x1 mayor o igual que x2; o
 - presentando los x polímeros unos grados de reticulación idénticos.
3. Hidrogel según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** los polímeros son escogidos entre los polisacáridos.
 - 15
4. Hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** los polisacáridos son escogidos entre el grupo constituido por el ácido hialurónico, el queratano, la heparina, la celulosa y los derivados de celulosa, el ácido algínico, el xantano, el carragenano, el quitosano y la condroitina y sus sales biológicamente aceptables.
5. Hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque:**
 - 20 - los x polisacáridos son escogidos entre el grupo constituido por el ácido hialurónico y sus sales biológicamente aceptables; o
 - al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por los derivados de celulosa y sus sales biológicamente aceptables; o
 - 25 - al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por la condroitina y sus sales biológicamente aceptables; o
 - al menos uno de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por el quitosano y sus sales biológicamente aceptables.
6. Hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** x es igual a 2.
 - 30
7. Hidrogel de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque:**
 - el primero de los x polímeros es ácido hialurónico y el segundo es escogido entre el grupo constituido por el sulfato de condroitina y sus sales, el quitosano y sus sales y derivados, los derivados de celulosa y sus sales y los ácidos algínicos ; o
 - 35 - el primero de los x polisacáridos es escogido entre el grupo constituido por el ácido hialurónico y sus sales, los derivados de celulosa y sus sales y el xantano y el segundo es escogido entre el grupo constituido por el sulfato de condroitina y sus sales, el quitosano y sus sales y derivados, los derivados de celulosa y sus sales y los ácidos algínicos.
8. Hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** puede comprender uno o varios principio(s) activo(s) escogido(s) entre los antioxidantes, los antisépticos, los antiinflamatorios y los anestésicos locales solos o en combinación.
 - 40
9. Hidrogel de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque:**
 - los antioxidantes son escogidos entre el manitol y el sorbitol, solo o en combinación; o
 - el anestésico local es la lidocaína.

10. Procedimiento para la preparación de un hidrogel cohesivo monofásico biodegradable de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** comprende al menos las etapas de:
- reticulación de un primer polímero independientemente del otro con un grado de reticulación x1,
 - reticulación de un segundo polímero independientemente del otro con un grado de reticulación x2,
 - 5 - interpenetración por mezcla íntima de los dos polímeros,
 - hidratación,
 - interpenetración final por mezcla final después de la hidratación.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** además comprende x etapas de reticulación de los x polímeros antes de la mezcla de los x polímeros reticulados.
- 10 12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 11, **caracterizado porque** las reticulaciones son efectuadas por acción de un agente reticulante polifuncional escogido entre el grupo de los compuestos epoxi bi o poli funcionales, de la divinil sulfona, de las carbodiimidias o del formaldehído.
13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado porque** los agentes reticulantes puestos en práctica en las etapas de reticulación son idénticos o diferentes.
- 15 14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado porque** el grado de reticulación x1 es superior o igual al grado de reticulación x2.
15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado porque** los grados de reticulación están comprendidos entre 0,02 y 0,4, preferentemente entre 0,08 y 0,2.
- 20 16. Uso de un hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la formulación de una composición de viscosuplementación o para el relleno de las arrugas.
17. Kit que comprende un hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, envasado en jeringa esterilizada.

DOCUMENTOS INDICADOS EN LA DESCRIPCIÓN

En la lista de documentos indicados por el solicitante se ha recogido exclusivamente para información del lector, y no es parte constituyente del documento de patente europeo. Ha sido recopilada con el mayor cuidado; sin embargo, la EPO no asume ninguna responsabilidad por posibles errores u omisiones.

Documentos de patente indicados en la descripción

- FR 2865737 [0009] [0015]
- FR 2861734 [0009] [0015] [0101]
- WO 2005061611 A [0010]
- US 6224893 B [0010]
- FR 2733427 [0011]
- US 4582865 A [0064]
- US 4716154 A [0064]
- GB 2151244 A [0064]
- WO 200046253 A [0065]
- EP 0466300 A [0105]