(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 590 978**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/52	(2006.01)	***A61P 17/02***	(2006.01)
A61K 33/30	(2006.01)	***A61Q 19/08***	(2006.01)
A61K 31/738	(2006.01)	***A61L 27/54***	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01)	***A61K 31/315***	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01)		
A61K 8/91	(2006.01)		
A61K 8/27	(2006.01)		
A61P 1/02	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2009** **PCT/EP2009/050726**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2009** **WO09098127**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2009** **E 09707189 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2254584**

(54) Título: **Productos inyectables biocompatibles con liberación de zinc y/o de sal de sacárido en forma de zinc y sus utilizaciones**

(30) Prioridad:

07.02.2008 FR 0850790

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2016

(73) Titular/es:

KEYSAN CONSULTING (100.0%)
19 avenue André Chanson
13080 Luynes, FR

(72) Inventor/es:

HERMITTE, LAURENCE

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 590 978 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

Productos inyectables biocompatibles con liberación de zinc y/o de sal de sacárido en forma de zinc y sus utilizaciones.

La presente invención se refiere al campo de los productos inyectables biocompatibles con fines cosméticos y médicos, en particular quirúrgicos. Se refiere muy particularmente a un producto inyectable biocompatible con liberación de zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc.

Desde hace varios años, se observa un interés creciente por los productos que permiten el relleno, la sustitución, el aumento de volumen de un tejido biológico y/o la sustitución, la suplementación de un fluido biológico, tanto en el campo cosmético como médico.

Así, por ejemplo, la utilización de un producto que permite el aumento de volumen de un tejido biológico es particularmente interesante en el campo cosmético, para tratar las arrugas y pequeñas arrugas, pero también para redefinir los contornos de la cara y del cuerpo. Por ejemplo, en el caso de enfermos que padecen prognatismo mandibular, en los que se observa un aplanamiento del labio superior y un desarrollo exagerado del labio inferior, los productos que permiten aumentar el volumen del labio superior son, en cuanto a la estética, particularmente beneficiosos.

Los productos de aumento de volumen, de relleno, de sustitución de un tejido biológico, o de sustitución y de suplementación de un fluido biológico, pueden también ser útiles en el campo médico.

Por ejemplo, se conoce a partir de la técnica anterior la utilización de productos destinados a suplementar el líquido sinovial en pacientes que padecen degeneración articular.

Los productos para el tratamiento de las enfermedades artríticas que comprenden como principio activo un complejo de ácido hialurónico y zinc se describen en la patente americana US nº 6.608.043. Este complejo se obtiene mezclando una solución acuosa de hialuronato de sodio con una solución acuosa de sal de zinc. Sin embargo, este producto no posee ningún efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante más o menos prolongado, ni una liberación de zinc más o menos prolongada.

Unos productos que tienen un efecto anti-inflamatorio sobre unos tejidos periodontales que comprenden el ácido hialurónico en el que está dispersado el zinc, se describen por Nanobashvill (Nanobashvill *et al.* "Cytological Issues of Curiosin's influence on the inflammatory processes in parodontal tissues", Medecine (NLM), Bethesda, MD, US, junio de 2006). Sin embargo, estos productos no son inyectables y no permiten modular la liberación del zinc y de las sales de polisacáridos.

Se conocen también por la técnica anterior unos productos denominados "viscoelásticos", que se emplean en las cirugías oftálmicas con el fin de sustituir o suplementar el humor acuoso (en la cirugía de la catarata o en el ámbito de cirugía refractiva) o el humor vítreo (en el caso de una vitrectomía), tal como se describe en la patente americana US nº 4.716.154.

Además, unos productos de este tipo pueden a veces ser ventajosos con respecto a las cirugías clásicas, por ejemplo en enfermedades degenerativas del disco intervertebral para sustituir el *nucleus pulposus*.

Un cierto número de productos inyectables biocompatibles ha permitido rellenar, sustituir, aumentar el volumen de un tejido biológico y/o sustituir y suplementar un flujo biológico. Sin embargo, algunos de ellos no pueden ser utilizados eficazmente ni en el campo cosmético ni en el campo médico debido a sus efectos secundarios indeseables y/o a su baja eficacia.

Así, algunos de estos productos no son adecuados para un uso cosmético o médico debido a que provocan dolores, edemas y enrojecimientos temporales a nivel del sitio de inyección. Estos efectos secundarios indeseables son característicos de la respuesta inflamatoria inducida por la inyección de estos productos.

Además, la eficacia de algunos de estos productos podrá ser mejorada acelerando la cicatrización consecutiva a su inyección.

Por lo tanto, es interesante desarrollar unos productos inyectables biocompatibles que permitan rellenar, sustituir, aumentar el volumen de un tejido biológico y/o sustituir y suplementar un líquido biológico, que tengan al mismo tiempo una actividad cicatrizante y que permitan atenuar los efectos de la respuesta inflamatoria.

Los inventores han establecido ahora un producto que permite resolver la totalidad o parte de los problemas evocados anteriormente.

Los inventores han desarrollado un producto inyectable biocompatible que permite en particular rellenar, sustituir,

aumentar el volumen de un tejido biológico y/o sustituir y suplementar un líquido biológico, y que tiene al mismo tiempo una actividad cicatrizante y anti-inflamatoria.

En efecto, los inventores han desarrollado unos productos inyectables biocompatibles que permiten modular la cinética de liberación del zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, a partir de una matriz.

Los productos según la invención permiten, en particular, liberar muy poco tiempo después de la administración del producto, zinc y/o por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, que tiene un efecto anti-inflamatorio, cicatrizante y anti-infeccioso. Los productos según la invención permiten así reducir los efectos secundarios indeseables de la respuesta inflamatoria asociada a la administración del producto.

Además, reduciendo la respuesta inflamatoria, esta liberación permite aumentar la remanencia del producto, ralentizando su cinética de degradación.

Además, modulando la cinética de liberación de zinc, y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, los productos según la invención permiten obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante más o menos prolongado, así como una remanencia *in vivo* del producto más o menos larga, en función de la aplicación considerada.

La presente descripción se refiere a un producto inyectable biocompatible con liberación de zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, que comprende:

- una matriz que comprende por lo menos un polímero biocompatible; y
- zinc y/o por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc;

en el que dicho zinc y/o dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc están dispersados, reticulados y/o injertados en la matriz; y

en el que el contenido en zinc, en forma de zinc dispersado en la matriz y/o en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc dispersado en la matriz está comprendido entre el 0,01 y el 10%, preferentemente entre el 0,05 y el 5% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 3% en peso con respecto al peso total de la matriz.

Según un primer aspecto, la primera invención se refiere a un producto tal como se define en la reivindicación 1.

La presencia de zinc, en forma de zinc dispersado en la matriz y/o en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc dispersado en la matriz, en un contenido comprendido entre el 0,01 y el 10% en peso con respecto al peso total de la matriz, permite obtener una liberación rápida de zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, muy poco tiempo después de la administración del producto. Esta liberación permite obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante inmediatamente después de la administración del producto, y aumentar la remanencia *in vivo* del producto.

Se entiende por "producto inyectable" en el sentido de la presente invención, un producto adecuado para la administración por inyección. Así, el producto según la invención puede ser administrado según diferentes modos de inyección adecuados, en particular para el sitio de inyección y el efecto buscado.

Se entiende por "producto biocompatible" en el sentido de la presente invención, cualquier producto que es bien tolerado por un organismo vivo y que no provoca reacción de rechazo, reacción tóxica, lesión o efecto nocivo sobre las funciones biológicas de este último.

Se entiende por "producto con liberación de zinc y/o de sales de sacáridos en forma de zinc" cualquier producto a partir del cual un zinc o una sal de sacárido en forma de zinc se difunde en el organismo después de la administración.

La liberación de zinc o de las cadenas de sales de sacáridos en forma de zinc a partir de la matriz según la invención se puede efectuar por simple difusión (más o menos rápida, en función de la naturaleza y de la densidad de la red de polímeros), o por liberación progresiva que resulta de la degradación radicalaria y/o enzimática de la matriz.

Se entiende por "zinc", el metal de símbolo Zn y de número atómico 30. El zinc es un oligoelemento indispensable para el hombre, ya que tiene un papel importante en numerosos procesos fisiológicos. Así, a pesar de que los mecanismos de acción estén todavía mal dilucidados, la suplementación de zinc disminuye significativamente los riesgos de infección, tal como se describe en la solicitud internacional WO 98/10773 o en el artículo de Brooks *et al.* (The Lancet 366(9490), 2005).

Se entiende por "sacárido" en el sentido de la presente invención, tanto los monosacáridos, los disacáridos, como los polisacáridos. Se comprende designar en la presente memoria por "polisacáridos" unos polímeros formados por

un número n de monosacáridos idénticos o diferentes, por unión glicosídica, siendo n superior o igual a 3.

La presencia de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc en los productos según la invención presenta la ventaja de optimizar las propiedades cicatrizantes, anti-inflamatorias y anti-infecciosas gracias a una sinergia entre el zinc y el sacárido.

En el producto inyectable según la invención, dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc puede ser seleccionada de entre el grupo que comprende el hialuronato de zinc, el gluconato de zinc, la sal de zinc de la carboximetilcelulosa, la sal de zinc de un glicosaminoglicano y una mezcla de éstos, preferentemente el hialuronato de zinc y el gluconato de zinc y muy preferentemente el hialuronato de zinc.

La presencia de hialuronato de zinc en la matriz presenta la ventaja de optimizar las propiedades cicatrizantes, anti-inflamatorias, anti-infecciosas e hidratantes del producto según la invención.

Las propiedades hidratantes de productos según la invención son particularmente interesantes, por ejemplo para el rejuvenecimiento cutáneo.

Se entiende por "dispersado en la matriz" cualquier ion de zinc o cualquier sal de sacárido en forma de zinc no enlazado de manera covalente a la matriz.

En particular, dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc está además injertada en la matriz.

Se entiende por "injertada en la matriz", en el sentido de la presente invención, la unión a la matriz mediante una unión covalente.

La presencia de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc injertado en la matriz presenta la ventaja de liberar dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, de manera retardada con respecto a otro producto según la invención, en el que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc está únicamente en forma dispersada en la matriz. Así, por lo menos una parte de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, que está injertada en la matriz, es liberada con una cinética más lenta que el zinc y/o que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc que están dispersados en la matriz. Esta liberación de manera retrasada permite obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante prolongado, y aumentar la remanencia *in vivo* del producto.

La tasa de injerto, definida como la relación entre el número de moles de motivos de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc injertado y el número de moles de motivos de polímero(s) de la matriz, puede estar comprendida entre el 1 y el 50%, preferentemente entre el 5 y el 30% y muy preferentemente entre el 10 y el 25%.

El contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc injertado en la matriz, puede estar comprendido entre el 0,01 y el 20%, preferentemente entre el 0,05 y el 10% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 6% en peso con respecto al peso total de la matriz.

En particular, dicha por lo menos una sal de sacáridos en forma de zinc está además reticulada en la matriz.

Se entiende por "reticulado en la matriz", en el sentido de la presente invención, la unión a la matriz por lo menos mediante dos uniones covalentes.

La presencia de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc reticulado en la matriz presenta la ventaja de liberar dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc de manera retrasada con respecto a otro producto según la invención, en el que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc está en forma dispersada o injertada en la matriz. Esta liberación de manera retrasada permite prolongar los efectos anti-inflamatorios, anti-infecciosos y cicatrizantes y aumentar la remanencia *in vivo* del producto.

El contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc reticulado en la matriz está comprendido entre el 0,01 y el 30%, preferentemente entre el 0,05 y el 15% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 10% en peso con respecto al peso total de la matriz.

Se entiende por "matriz" en el sentido de la presente invención, una red de polímeros, eventualmente tridimensional cuando los polímeros están reticulados.

Se entiende por "polímero biocompatible" en el sentido de la presente invención cualquier sustancia compuesta por un gran número de pequeñas estructuras moleculares de baja masa, idénticas o diferentes, que se unen entre sí, para crear unas moléculas que comprenden una masa molecular elevada, siendo dicha sustancia bien tolerada por un organismo vivo y que no provoca reacción de rechazo, reacción tóxica, lesión o efecto nocivo sobre las funciones biológicas de este último.

El polímero biocompatible según la invención puede ser un polímero de origen natural, pero también un polímero

sintético.

A título de ejemplos de polímeros sintéticos que se pueden utilizar en el producto según la invención, se pueden citar los polímeros de alcohol polivinílico (PVA), el poli(lactido) (PLA) y el poli(lactido-co-glicólido) (PLGA).

De manera preferida, el polímero es un polímero de origen natural seleccionado de entre el grupo que comprende las proteínas, las sales de polisacáridos, los polisacáridos y una mezcla de éstos, preferentemente las sales de polisacáridos y los polisacáridos seleccionados de entre el grupo que comprende el hialuronato, el sulfato de condroitina, los derivados celulósicos (tales como la carboximetilcelulosa), el quitosano, el alginato, la carragenina, el xantano y una mezcla de éstos.

Los polímeros de origen natural presentan numerosas ventajas, tales como una excelente biocompatibilidad, unas propiedades reológicas e hidratantes particularmente interesantes para algunos de ellos (como el hialuronato, algunos colágenos), una remanencia *in vivo* variable según si el polímero está naturalmente presente en nuestro organismo o no, y unas propiedades de inducción de la adhesión celular para algunos de ellos (como el quitosano). La mezcla de algunos de estos polímeros en la matriz según la invención permite acoplar sus propiedades. Así, haciendo variar la composición de polímeros de la matriz según la invención, es posible responder a diversas necesidades según la indicación deseada, en particular médica o cosmética.

La matriz según la invención se presenta en una forma seleccionada de entre el grupo que comprende una solución y un gel reticulado. Estas diferentes formas pueden ser obtenidas mediante unas técnicas bien conocidas por el experto en la materia, tal como se describe en la solicitud internacional WO 2006069578 y en las patentes US nº 4.963.666, US nº 4.716.154, US nº 5.827.937 y EP 0 466 300.

Un gel reticulado corresponde a una red tridimensional de polímeros reticulados. Cuando la matriz según la invención se presenta en forma de un gel reticulado, la tasa de reticulación de la matriz, definida como la relación entre el número de moles de agente reticulante que permite el puenteo y el número de moles del conjunto de las cadenas de polímeros de la matriz, puede estar comprendida entre el 0,1 y el 25%, preferentemente entre el 1 y el 20% y muy preferentemente entre el 5 y el 20%.

Una tasa de reticulación de la matriz comprendida entre el 5 y el 20% presenta la ventaja de obtener un producto que tiene una larga remanencia después de la administración.

La forma de la matriz se selecciona en función de la aplicación para la cual está destinado el producto según la invención. Así, una matriz en forma de una solución es particularmente adecuada para productos inyectados superficialmente a nivel de la piel, o con el objetivo de lubricación y/o de suplementación de un fluido biológico.

Así, por ejemplo, con el fin de efectuar un tratamiento de rejuvenecimiento cutáneo, las matrices según la invención son preferentemente unas soluciones, mientras que para tratar y/o rellenar unas arrugas, las matrices utilizadas se presentan en forma de geles reticulados. En particular, cuanto más profunda sea la arruga a tratar, más elevadas tasas de reticulación tendrán las matrices según la invención ventajosamente.

En el caso de los productos utilizados para la cirugía de la catarata, que deben al mismo tiempo recubrir los tejidos y ser fáciles de retirar al final de la cirugía, las matrices según la invención se presentan ventajosamente en forma de soluciones, en particular cohesivas, o de geles que tienen una baja tasa de reticulación.

En el campo odontológico, en el caso del tratamiento de enfermedades periodontales para un buen mantenimiento entre la encía y el diente, las matrices según la invención se presentan en forma de geles reticulados.

Con el fin de aumentar el efecto de "absorción de los choques" y luchar contra el dolor conservando al mismo tiempo el efecto de lubricación, la suplementación del líquido sinovial se puede realizar con la ayuda de un producto según la invención cuya matriz se presenta en forma de un gel reticulado que tiene una baja tasa de reticulación.

Los productos según la invención presentan la ventaja de poder obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante más o menos prolongado y una remanencia *in vivo* del producto más o menos larga, en función de la aplicación considerada, modulando la cinética de liberación del zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc. Esta liberación depende en particular del contenido en zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc dispersado e injertado y/o reticulado en la matriz.

Los productos según la invención presentan así la ventaja de que la remanencia *in vivo* del producto no depende únicamente de la forma de la matriz y, en particular, de la tasa de reticulación de la matriz.

Por otro lado, la remanencia *in vivo* de los productos según la invención puede ser modulada por la forma de la matriz, en particular por la variación de la tasa de reticulación de la matriz. Así, cuanto más elevada sea la tasa de reticulación, más larga será la remanencia del producto según la invención.

Los productos según la invención pueden presentar diversos grados de viscosidad y de elasticidad, en función de diversos parámetros, tales como la concentración de polímeros, la tasa de reticulación, la naturaleza del excipiente, el procedimiento de obtención. La viscosidad con tasa de cizallamiento nula a temperatura ambiente de los productos en forma de solución según la presente invención puede alcanzar hasta 1500 Pa·s. El módulo elástico medido con la ayuda de un reómetro, en modo dinámico, de los productos según la invención que se presentan en forma de geles viscoelásticos (geles reticulados) puede alcanzar hasta 200 Pa.

El grado de viscosidad y de elasticidad se selecciona en función de la aplicación para la cual está destinado el producto según la invención.

Un producto según la invención que tiene unas propiedades viscoelásticas es así útil por ejemplo para aliviar los dolores relacionados con el funcionamiento de la articulación y en las cirugías oftálmicas, tales como la catarata, para proteger los diferentes tejidos del ojo.

Según un segundo aspecto, la invención tiene por objeto una composición cosmética o farmacéutica, que comprende un producto según la invención.

Se entiende por "composición cosmética", en el sentido de la presente invención, cualquier composición destinada a fines estéticos. Las composiciones cosméticas en el sentido de la presente invención incluyen unas composiciones tópicas, pero también inyectables, preferentemente inyectables.

Las composiciones según la invención pueden comprender además por lo menos un agente seleccionado de entre el grupo que comprende un agente antioxidante, otro agente cicatrizante, otro agente anti-inflamatorio y una mezcla de éstos, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada y/o escalonada en el tiempo.

Dichos agentes antioxidantes, cicatrizantes y anti-inflamatorios que se pueden utilizar en las composiciones según la invención pueden ser fácilmente determinados por el experto en la materia. Dicho agente antioxidante se puede seleccionar en particular de entre las vitaminas que tienen un efecto antioxidante tales como la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E y los derivados de dichas vitaminas. Dicho otro agente cicatrizante puede ser en particular el alginato. Dicho otro agente anti-inflamatorio se puede seleccionar de entre los agentes anti-inflamatorios no esteroideos, y los corticoides.

Según un tercer aspecto, la invención tiene por objeto un dispositivo médico que comprende un producto según la invención.

Se entiende por "dispositivo médico", en el sentido de la presente invención, cualquier producto destinado a ser utilizado en el ser humano con fines médicos.

Así, un dispositivo médico según la invención puede, por ejemplo, estar constituido por una jeringa pre-llenada, que comprende la dosis de inyección unitaria de un producto según la invención. Un dispositivo médico según la invención puede también ser un frasco pre-llenado que comprende la dosis unitaria de un producto según la invención, que permite la administración de dicho producto en forma de gota, tal como gotas oftálmicas. En particular, esta dosis unitaria puede variar de 0,1 a 5 ml, preferentemente de 0,1 a 2 ml.

De manera preferida, los dispositivos médicos según la invención son de uso único.

Las composiciones, productos y dispositivos médicos según la invención se administran preferentemente por inyección o en forma de gotas, tales como gotas oftálmicas.

El modo de inyección se determinará en particular en función del sitio de la inyección y del efecto buscado. Las inyecciones pueden ser en particular subcutáneas, intradérmicas, intraarticulares, oculares, intramusculares, intra-periostales o también realizadas a nivel bucal. Las inyecciones pueden ser efectuadas según una técnica "manual" con jeringa y aguja, o según una técnica "asistida" con la ayuda de un inyector electrónico.

La tasa de inyección y la tasa de administración en forma de gotas del producto de las composiciones y de los dispositivos médicos según la invención pueden variar en función, en particular, del sitio de administración, y/o del efecto buscado. Así, la tasa de inyección puede variar entre 1 y 10 inyecciones por día. La tasa de administración en forma de gotas del producto, de las composiciones y de los dispositivos médicos según la invención puede variar, por ejemplo, entre 1 y 15 gotas por día. Preferentemente, cada inyección o gota comprende de 0,1 a 5 ml, preferentemente de 0,1 a 2 ml de producto según la invención.

Por ejemplo, en el caso de rejuvenecimiento cutáneo, en particular de la cara, cada inyección puede comprender 1 ml de producto según la invención. En el caso de degeneración articular, el producto según la invención puede ser inyectado 3 veces a razón de 1 semana de intervalo con 2 ml de producto por inyección. En las cirugías oftálmicas, tales como la catarata, el producto según la invención se puede administrar a unas dosis de 0,5 a 2 ml para proteger los diferentes tejidos del ojo.

Las composiciones, los productos y los dispositivos médicos según la invención pueden ser utilizados en mesoterapia. La mesoterapia es una técnica basada en la administración múltiple de bajas dosis de productos bajo la piel. Esta técnica se utiliza también con fines estéticos (celulitis, arrugas) como con fines médicos (artrosis, dolor de espalda, trastornos dolorosos después de un tratamiento quirúrgico).

Según un cuarto aspecto, la invención tiene por objeto la utilización cosmética de un producto según la invención, como agente cosmético para rellenar o aumentar el volumen de un tejido biológico o para sustituir o suplementar un fluido biológico, en una composición cosmética.

En particular, la composición cosmética según la invención está destinada a:

(i) prevenir y/o luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo; y/o
(ii) mejorar la textura de la piel; y/o
(iii) reavivar el color de la piel; y/o
(iv) eliminar y tratar las arrugas y/o pequeñas arrugas de la piel; y/o
(v) aumentar los volúmenes de la cara o del cuerpo; y/o
(vi) redefinir los contornos de la cara o del cuerpo.

Por ejemplo, las composiciones cosméticas según la invención pueden estar destinadas a aumentar el volumen del labio superior en enfermos que padecen prognatismo mandibular.

Según un quinto aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a

(i) prevenir y/o luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo; y/o
(ii) mejorar la textura de la piel; y/o
(iii) reavivar el color de la piel; y/o
(iv) eliminar y tratar las arrugas y/o pequeñas arrugas de la piel; y/o
(v) aumentar los volúmenes de la cara o del cuerpo; y/o
(vi) redefinir los contornos de la cara o del cuerpo.

que comprende la inyección en las zonas en cuestión de un producto según la invención o de una composición cosmética según la invención.

Según otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un producto según la invención para la preparación de un medicamento o de un dispositivo médico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a:

(i) rellenar o sustituir un tejido biológico; y/o
(ii) aumentar el volumen de dicho tejido biológico; y/o
(iii) suplementar o sustituir un fluido biológico.

Se entiende por "medicamento o dispositivo médico que tiene una actividad anti-inflamatoria local", en el sentido de la presente invención, cualquier medicamento o dispositivo médico que tiene una acción anti-inflamatoria dirigida en la zona de administración del medicamento o del dispositivo médico según la invención.

Según otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un producto según la invención, para la preparación de un medicamento o de un dispositivo médico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a la prevención y/o al tratamiento de patologías que pueden ser mejoradas o evitadas por:

(i) el relleno o la sustitución de un tejido biológico; y/o
(ii) el aumento de volumen de dicho tejido biológico; y/o
(iii) la suplementación o la sustitución de un fluido biológico.

Dichas patologías pueden ser seleccionadas de entre el grupo que comprende las degeneraciones articulares, tales como la artrosis, la artritis, las paradontosis, las patologías neurológicas, las patologías ortopédicas.

Según otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de un producto según la invención, para la preparación de un medicamento o de un dispositivo médico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a la prevención y/o al tratamiento de patologías o de trastornos relacionados con el envejecimiento o consecutivos a un acto quirúrgico.

A título de ejemplos de trastornos relacionados con el envejecimiento, se pueden citar los trastornos articulares tales como la artrosis, la artritis.

A título de ejemplos de trastornos consecutivos a un acto quirúrgico, se puede citar la opacificación de la córnea, las

lesiones tisulares, los trastornos relacionados con la presión ocular en el caso de cirugía oftálmica.

Los actos quirúrgicos comprenden los actos oftálmicos. Así, los medicamentos o dispositivos médicos según la invención pueden ser utilizados como viscoelástico para diversas cirugías oftálmicas, tales como la catarata para proteger los diferentes tejidos del ojo. Además, la presencia de zinc en los productos de la presente invención utilizados en oftalmología es particularmente interesante debido a sus propiedades antioxidantes y su papel importante en diversos procesos fisiológicos oculares.

A título de ejemplo, los medicamentos y los dispositivos médicos según la invención pueden ser utilizados para suplementar o sustituir el líquido sinovial en el caso de pérdidas de líquido sinovial por difusión y/o daño, en particular de la articulación de la rodilla. Este líquido claro, translúcido y viscoso segregado por las membranas sinoviales, permite lubricar las articulaciones, las bolsas serosas y los tendones, protegiendo así el cartílago del estrés mecánico. Los medicamentos y los dispositivos médicos según la invención pueden así ser utilizados para mejorar la lubricación y la absorción de choques. En particular, debido a su viscoelasticidad, los productos según la invención cuya matriz se presenta en forma de un gel, pueden además aportar una sensación de alivio durante el funcionamiento de la articulación.

Así, los medicamentos y los dispositivos médicos según la invención pueden estar destinados a suplementar el líquido sinovial por inyección intra-articular, en particular en el marco de la prevención y/o del tratamiento de una artrosis tal como la gonartrosis, la rizartrosis o la artritis.

Los medicamentos y los dispositivos médicos según la invención pueden estar destinados a sustituir o suplementar el humor acuoso (en la cirugía de la catarata o en el ámbito de cirugía refractiva) o el humor vítreo (en el caso de una vitrectomía).

Los medicamentos y los dispositivos médicos según la invención pueden también ser ventajosos con respecto a las cirugías clásicas en la sustitución de tejido biológico, por ejemplo en enfermedades degenerativas del disco intervertebral para sustituir el *nucleus pulposus*.

Según otro aspecto, la invención tiene por objeto un agente de relleno o de sustitución o de aumento de volumen de un tejido biológico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, que comprende un producto según la invención.

Según otro aspecto, la invención tiene por objeto un agente de sustitución o que suplementa un fluido biológico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, que comprende un producto según la invención.

Otras ventajas y características de la invención aparecerán con respecto a los ejemplos siguientes.

Estos ejemplos se proporcionan a título ilustrativo y no limitativo.

Ejemplos

I. Ejemplo 1: Ejemplos de procedimientos de preparación de productos según la invención, sus efectos y sus aplicaciones

Los ejemplos 1, 5 y 6 se refieren a la preparación de un producto en el que la sal de sacárido en forma de zinc se dispersa en la matriz.

Los otros ejemplos se refieren a la preparación de un producto en el que la sal de sacárido en forma de zinc está reticulada y/o injertada en la matriz.

<u>I.1 Primer ejemplo de procedimiento de preparación de un producto</u>

Se añade 1 gramo (g) de hialuronato de zinc (Zn) a 200 ml de una solución tamponada de hialuronato de sodio (2MDa) a 10 mg/g.

La solución obtenida se homogeneiza y se alícuota mediante la puesta en jeringa estéril.

El producto obtenido disponible en jeringas estériles pre-llenadas, es particularmente adecuado:

- para el rejuvenecimiento del tejido cutáneo por la técnica de mesoterapia (numerosas inyecciones de bajas cantidades de producto en la zona cutánea a tratar como la cara, el escote, las manos, el cuello, etc.);

- para el tratamiento de una artrosis (gonartrosis, rizartrosis, etc.), por viscosuplementación (inyección intra-articular);

- como viscoelástico para diversas cirugías oftálmicas, en particular la cirugía de la catarata, para proteger los diferentes tejidos del ojo.

Este producto, biocompatible y reabsorbible, permite en particular:

- limitar las molestias sufridas por el paciente a causa de la inflamación por la inyección del producto,
- mejorar la cicatrización a nivel del sitio de inyección,
- incrementar la remanencia del producto.

I.2 Segundo ejemplo de procedimiento de preparación de un producto según la invención

Se añaden 2 g de hialuronato de sodio (NaHA) 2-2, 5MDa progresivamente a 20 ml de una solución alcalina (pH=12,5). La hidratación progresiva del NaHA se realiza por una homogeneización durante 1 h 30 a T=20ºC. Se añaden después 100 µl de BDDE a la solución y el conjunto se coloca durante 2 h a 50ºC.

El gel obtenido se neutraliza por adición de HCl y se diluye por adición de tampón fosfato de pH=7, para obtener una concentración en hialuronato de 30 mg/ml. El producto se dializa entonces, con la ayuda de una solución tampón (pH=7 y osmolaridad de 280 miliOsmol/l) para eliminar cualquier impureza.

Se añaden entonces 500 mg de hialuronato de Zn y se integran por homogeneización a la matriz reticulada.

El gel se alícuota, se pone en jeringa, se esteriliza.

El producto obtenido disponible en jeringas estériles pre-llenadas, es particularmente adecuado para la inyección intradérmica o subcutánea, para el relleno de pequeñas arrugas (poco profundas) o medianas o la remodelación facial.

Este producto, biocompatible y reabsorbible permite en particular:

- limitar las molestias sufridas por el paciente a causa de la inflamación por la inyección del producto;
- mejorar la cicatrización a nivel del sitio de inyección.

Este producto permite liberar el hialuronato de zinc y/o el zinc de manera retrasada con respecto al producto del ejemplo 1, lo cual permite obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante prolongado con respecto a los efectos obtenidos con el producto según el ejemplo 1. Esto permite también incrementar la remanencia del producto con respecto al producto descrito en el ejemplo 1.

I.3 Tercer ejemplo de procedimiento de preparación de un producto según la invención

Se añaden progresivamente 2 g de hialuronato de sodio (NaHA) 2-2, 5 MDa a 20 ml de una solución alcalina (pH=12,5). La hidratación progresiva de NaHA se realiza por homogeneización durante 1 h 30 a T=20ºC. Se añaden después 220 µl de BDDE a la solución y el conjunto se coloca durante 2 h a 50ºC.

El gel obtenido se neutraliza por adición de HCl y se diluye por adición de tampón fosfato para obtener una concentración en hialuronato de 30 mg/ml. El producto se dializa entonces para eliminar todas las impurezas.

Se añaden entonces 500 mg de hialuronato de Zn y se integran por homogeneización a la matriz reticulada.

El gel se alícuota, se pone en jeringa y se esteriliza.

El producto obtenido disponible en jeringas estériles pre-llenadas, es particularmente adecuado para la inyección intradérmica, intramuscular, intraperiostal o subcutánea, para el relleno de arrugas, en particular profundas, o la remodelación facial o del cuerpo.

Este producto, biocompatible y reabsorbible permite en particular:

- limitar las molestias sufridas por el paciente a causa de la inflamación por la inyección del producto,
- mejorar la cicatrización a nivel del sitio de inyección,
- incrementar la remanencia del producto.

Este producto permite liberar el hialuronato de zinc y/o el zinc de manera retrasada con respecto al producto del ejemplo 2 (debido a la tasa de reticulación más elevada de la matriz), lo cual permite obtener un efecto anti-inflamatorio, anti-infeccioso y cicatrizante prolongado con respecto a los efectos obtenidos con el producto según el ejemplo 2. Esto permite también incrementar la remanencia del producto, con respecto al producto descrito en el ejemplo 2 y ser adecuado para una inyección intradérmica o subcutánea más profunda que el producto descrito en el ejemplo 2.

I.4 Cuarto ejemplo de procedimiento de preparación de un producto según la invención

Se añaden progresivamente 2 gramos de carboximetilcelulosa a 20 ml de una solución alcalina (NaOH o $Zn(OH)_2$) (pH=12,5). La hidratación progresiva de la carboximetilcelulosa se realiza por una homogeneización durante 1 h 30 a T=20ºC. Se añaden después 200 µl de BDDE (1,4-butanodiol diglicidiléter) a la solución y el conjunto se coloca durante 2 h a 50ºC.

El gel obtenido se neutraliza por adición de HCl y se diluye por adición de tampón fosfato de pH=7. El producto se dializa entonces con la ayuda de una solución tampón (pH=7 y osmolaridad de 180 milliOsmol/l) para eliminar todas las impurezas.

Se añaden entonces 500 mg de hialuronato de Zn y se integran por homogeneización a la matriz de carboximetilcelulosa reticulada.

El gel se alícuota, se pone en jeringa, se esteriliza.

El producto obtenido disponible en jeringas estériles pre-llenadas, es particularmente adecuado para la inyección intradérmica, intramuscular, intraperiostal o subcutánea, para el relleno de arrugas o la remodelación facial o del cuerpo.

Este producto biocompatible permite en particular:

- limitar las molestias sufridas por el paciente a causa de la inflamación por la inyección del producto,
- mejorar la cicatrización a nivel del sitio de inyección,
- incrementar la remanencia del producto con respecto al producto descrito en el ejemplo 3.

I.5 Quinto ejemplo de procedimiento de preparación de un producto

Una solución se prepara a base de sales ZnCl2 y NaCl diluidos en agua pura, con el fin de obtener un excipiente caracterizado por un pH de 6,9, una osmolaridad de 300 milliOsmol/l, y una concentración en zinc de 1,18 mg/ml.

Se añaden 1,4 g de hialuronato de sodio 2MDa a 100 ml de este excipiente y el conjunto se homogeneiza. Esta solución se pone después en jeringa tras una filtración esterilizante.

El producto obtenido, listo para ser inyectado, es particularmente adecuado para:

- el rejuvenecimiento del tejido cutáneo, por la técnica de mesoterapia,
- el tratamiento de una artrosis por viscosuplementación,
- como viscoelástico para un uso temporal durante diversas cirugías oftalmológicas.

Este producto compatible y reabsorbible permite en particular:

- limitar las molestias resultantes de la inflamación generadas por el acto de inyección, en particular durante el rejuvenecimiento cutáneo,

- asegurar una buena hidratación del tejido cutáneo, una buena protección de los tejidos oculares durante una cirugía,

- asegurar una viscosuplementación eficaz después de la inyección en la bolsa sinovial, y limitar la inflamación local.

I.6 Sexto ejemplo de procedimiento de preparación de un producto

Se añade 1 g de hialuronato de sodio 2MDa a 100 ml de un tampón fosfato (pH=6,8 y osmolaridad: 240 milliOsmol/l) y el conjunto se homogeneiza. Después, se añade $ZnCl_2$ a esta solución viscosa (concentración en zinc: 1 mg/ml). Esta solución se pone después en jeringa tras una filtración esterilizante.

El producto obtenido, listo para ser inyectado, es particularmente adecuado para:

- el rejuvenecimiento del tejido cutáneo, mediante la técnica de mesoterapia,
- el tratamiento de una artrosis por viscosuplementación,
- como viscoelástico para un uso temporal en diversas cirugías oftálmicas.

REIVINDICACIONES

1. Producto inyectable biocompatible con liberación de zinc y/o de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc, que comprende:

- una matriz que comprende por lo menos un polímero biocompatible seleccionado de entre el grupo que consiste en las sales de polisacáridos, los polisacáridos y una mezcla de éstos; y

- por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc;

en el que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc está dispersada y reticulada en la matriz; y

en el que el contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc dispersado en la matriz, está comprendido entre el 0,01 y el 10%, preferentemente entre el 0,05 y el 5% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 3% en peso con respecto al peso total de la matriz; y

en el que el contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc reticulado en la matriz está comprendido entre el 0,01 y el 30%, preferentemente entre el 0,05 y el 15% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 10% en peso con respecto al peso total de la matriz.

2. Producto según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc está además injertada en la matriz.

3. Producto según la reivindicación 2, caracterizado por que la tasa de injerto, definida como la relación entre el número de moles de motivos de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc injertado y el número de moles de motivos de polímero(s) de la matriz, está comprendida entre el 1 y el 50%, preferentemente entre el 5 y el 30% y muy preferentemente entre el 10 y el 25%.

4. Producto según una de las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado por que el contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc injertado en la matriz, está comprendido entre el 0,01 y el 20%, preferentemente entre el 0,05 y el 10% y muy preferentemente entre el 0,1 y el 6% en peso con respecto al peso total de la matriz.

5. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicha por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc se selecciona de entre el grupo que consiste en el hialuronato de zinc, el gluconato de zinc, la sal de zinc de la carboximetilcelulosa, la sal de zinc de un glicosaminoglicano y una mezcla de éstos.

6. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que las sales de polisacáridos y los polisacáridos se seleccionan de entre el grupo que consiste en el hialuronato, el sulfato de condroitina, los derivados celulósicos, el quitosano, el alginato, la carragenina, el xantano y una mezcla de éstos.

7. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la matriz se presenta en una forma seleccionada de entre el grupo que comprende una solución y un gel reticulado.

8. Producto según la reivindicación 7, caracterizado por que la matriz se presenta en forma de un gel reticulado en el que la tasa de reticulación de la matriz, definida como la relación entre el número de moles de agente reticulante que asegura el puenteo y el número de moles del conjunto de las cadenas de polímeros de la matriz, está comprendida entre el 0,1 y el 25%, preferentemente entre el 1 y el 20% y muy preferentemente entre el 5 y el 20%.

9. Composición cosmética o farmacéutica, que comprende un producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Composición según la reivindicación 9, caracterizada por que comprende además por lo menos un agente seleccionado de entre el grupo que consiste en un agente antioxidante, otro agente cicatrizante, otro agente anti-inflamatorio y una mezcla de éstos, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada y/o espaciada en el tiempo.

11. Utilización cosmética de un producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8

en el que el contenido en zinc en forma de por lo menos una sal de sacárido en forma de zinc dispersado en la matriz, está comprendido entre el 0,01 y el 10%, preferentemente entre el 0,05 y el 5%, y muy preferentemente entre el 0,1 y el 3% en peso con respecto al peso total de la matriz

como agente cosmético para rellenar o aumentar el volumen de un tejido biológico o sustituir o suplementar un fluido biológico, en una composición cosmética, estando dicha composición cosmética destinada a:

(i) prevenir y/o luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo; y/o
(ii) mejorar la textura de la piel; y/o
(iii) reavivar el brillo de la piel; y/o
(iv) eliminar y tratar las arrugas y/o pequeñas arrugas de la piel; y/o
(v) aumentar los volúmenes de la cara o del cuerpo; y/o
(vi) redefinir los contornos de la cara o del cuerpo.

12. Procedimiento de tratamiento cosmético destinado a

(i) prevenir y/o luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo; y/o
(ii) mejorar la textura de la piel; y/o
(iii) reavivar el brillo de la piel; y/o
(iv) eliminar y tratar las arrugas y/o pequeñas arrugas de la piel; y/o
(v) aumentar los volúmenes de la cara o del cuerpo; y/o
(vi) redefinir los contornos de la cara o del cuerpo;

que comprende la inyección en las zonas en cuestión de un producto tal como se define según la reivindicación 11 o de una composición cosmética según la reivindicación 9.

13. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como medicamento que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a:

(i) rellenar o sustituir un tejido biológico; y/o
(ii) aumentar el volumen de dicho tejido biológico; y/o
(iii) suplementar o sustituir un fluido biológico.

14. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como medicamento que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a la prevención y/o al tratamiento de patologías que pueden ser mejoradas o evitadas mediante:

(i) el relleno o la sustitución de un tejido biológico; y/o
(ii) el aumento del volumen de dicho tejido biológico; y/o
(iii) la suplementación o la sustitución de un fluido biológico.

15. Producto para su utilización según la reivindicación 14, caracterizado por que las patologías se seleccionan de entre el grupo que consiste en las degeneraciones articulares tales como la artrosis, la artritis, las paradontosis, las patologías neurológicas, las patologías ortopédicas.

16. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización como medicamento que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, destinado a la prevención y/o al tratamiento de patologías o de trastornos relacionados con el envejecimiento o consecutivos a un acto quirúrgico.

17. Agente de relleno o de sustitución o de aumento de volumen de un tejido biológico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, que comprende un producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

18. Agente de sustitución o que suplementa un fluido biológico, que tiene una actividad anti-inflamatoria local y cicatrizante, que comprende un producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.