

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 351**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
A61L 27/50 (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)
C08J 3/075 (2006.01)
C08J 3/24 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2008** **E 08356103 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** **EP 2011816**

54 Título: **Gel co-reticulado de polisacáridos**

30 Prioridad:

05.07.2007 FR 0704860

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

16.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ESTELLE PIRON

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

Observaciones:

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

ES 2 612 351 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**GEL CO-RETICULADO DE POLISACÁRIDOS**

- 5 La invención se refiere a geles inyectables de polisacáridos co-reticulados, al proceso de preparación de dichos geles inyectables, así como a sus usos, en particular, en cirugía reconstructiva, cirugía estética, y cirugía de relleno con tejidos biológicos.
- 10 Durante hace muchos años se conocen y utilizan geles (e hidrogeles, cuando los geles están presentes en un medio acuoso) inyectables de polisacáridos reabsorbibles (o biodegradables) o de polímeros permanentes en amplios campos terapéuticos y estéticos.
- 15 De este modo, los geles de polímeros biodegradables son inyectados en la articulación de la rodilla o de la cadera, en caso de artrosis, para complementar el líquido sinovial deficiente y restaurar temporalmente las propiedades condroprotectoras de dicho líquido biológico.
- 20 Estas mismas soluciones viscoelásticas inyectables pueden ser utilizadas para optimizar la cirugía de la presbicia a raíz de las incisiones esclerales que permiten modificar la curvatura del ojo. Efectivamente, la inyección de dichos geles biodegradables en dichas incisiones permitirá suprimir la cicatrización "borde a borde" de las incisiones o "retracción" que anula los beneficios de la cirugía.
- 25 Si la duración de la remanencia del gel biodegradable es suficiente, la cicatrización tendrá lugar antes de la desaparición final del gel. Este último permitirá, por consiguiente, garantizar una buena cicatrización de las incisiones sin retracción así como una cicatrización óptima de la córnea. No obstante, el gel viscoelástico utilizado deberá de ser cohesivo y lo suficientemente remanente como para garantizar el éxito de la operación.
- 30 En el mismo tipo de aplicación, se inyectan soluciones viscoelásticas para separar ciertos tejidos. Estas soluciones inyectables se utilizan, por ejemplo, para evitar las adherencias peritoneales tras una intervención quirúrgica, pero también en el esfínter y en la uretra.
- 35 Por último, este tipo de soluciones viscoelásticas se utiliza particularmente en cirugía estética o reconstructiva, con el fin de rellenar las arrugas o las imperfecciones cutáneas, para aumentar el volumen de los labios, los pómulos o el mentón, y para la corrección de las cicatrices.
- 40 En este campo de relleno de arrugas e imperfecciones cutáneas, se utilizan dos tipos principales de productos, los basados en productos o polímeros permanentes, tipo gel de silicona o gel de poliácridamida, y los basados en productos biorreabsorbibles tales como el colágeno o el ácido hialurónico, así como sus sales y derivados, reticulados o no reticulados.
- 45 Los productos bifásicos son una variante de las soluciones anteriores y consisten en inyectar unas partículas permanentes o semi-permanentes previamente dispersadas en un gel biorreabsorbible que sirve como matriz de inyección.
- 50 Los productos permanentes están sujetas a controversia debido a las reacciones secundarias que pueden generar, de tipo granuloma, nódulos o úlceras de la piel, en su mayoría relacionados con el fenómeno de rechazo a cuerpos extraños. Estas reacciones secundarias pueden aparecer muy tarde y, por lo tanto, son particularmente difíciles de tratar. La eventual migración de los productos a los tejidos subyacentes también puede ser muy nociva (véase "*Management of complications after implantation of fillers*" K. De Boulle, *Journal of Cosmet. Derm.*, 3, (2004), 2-15; "*Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants*", C. Rudolph et P. Soyer, *Surg. Pathol.*, 23, (1999), 113-7).
- 55 De este modo, las inyecciones de silicona, muy utilizadas anteriormente, han sido la causa en algunas ocasiones de siliconomas (nódulos inflamatorios) (véase "*Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers*", L. Christensen y V. Breiting, *Aesthetic Plastic Surgery*, 29, (2005), 34-48) o incluso reacciones alérgicas tardías. Del mismo modo, se han observado reacciones de naturaleza infecciosa en los primeros años que han seguido a la inyección de gel de poliácridamida (APS, 29, (2005) 34-48).
- 60 Lo mismo es válido para las inyecciones de productos que contienen partículas sólidas, estas últimas, si no son reabsorbibles o presentan una cinética de reabsorción muy lenta (tal como el APL, aproximadamente 5 años) pueden, en algunos casos, causar unas reacciones inflamatorias crónicas, incluso la aparición de granulomas.
- 65 El principio de estos geles con partículas está basado en una respuesta a los cuerpos extraños. En efecto, se espera que estas partículas generen una reacción inflamatoria en un cuerpo extraño supuesta para estimular la síntesis de nuevas fibras de colágeno mediante la inducción de una proliferación de fibroblastos, incluso fibrosis, lo que contribuirá a la creación de volúmenes ("*Management of complications after implantation of fillers*", K. De Boulle, *Journal of Cosmet. Derm.*, 3, (2004), 2-15).
- No obstante, la dificultad reside en encontrar el equilibrio adecuado entre la generación de una proliferación ligera y controlada de fibroblastos, y la aparición de reacciones inflamatorias excesivas que generan infecciones, granulomas o una fibrosis significativa, incontrolada, que resultará molesta. Las reacciones inflamatorias se relacionan asimismo directamente con el tamaño de las partículas y su migración potencial fuera del sitio de inyección. Por lo tanto, las partículas inferiores a 10 µm no son adecuadas para la inyección subcutánea, puesto que van a poder migrar con facilidad fuera del sitio; igualmente fagocitarán muy rápidamente.

- No obstante, en el caso de las inyecciones con fines estéticos (relleno de arrugas e imperfecciones cutáneas, aumento del volumen de los labios), el tamaño de las partículas no debe ser demasiado grande a fin de poder inyectarse por agujas con un diámetro pequeño. La solución intermedia es por consiguiente difícil de controlar industrialmente.
- 5 Los productos inyectables con partículas, tales como los que acaban de ser definidos, se posicionan en dos mercados complementarios de la estética:
- los productos de relleno de las arrugas profundas, y
 - los "voluminizadores" que están destinados a devolver volumen a los pómulos, el mentón, etc.
- 10 No obstante, debido a los efectos secundarios asociados con las partículas, a su migración potencial, y/o al aspecto permanente de ciertos implantes, los especialistas recomiendan cada vez más implantes reabsorbibles exentos de partículas.
- Entre los productos reabsorbibles, el colágeno ha sido utilizado ampliamente. No obstante, se ha demostrado que a veces puede ser el origen de reacciones alérgicas. Por esta razón, se ha abandonado progresivamente en favor de las sales de ácido hialurónico. Esta retirada encuentra igualmente otro motivo en su origen bovino, con los riesgos conocidos que pueden producirse hoy en día.
- 15 Los geles de ácido hialurónico, en particular, sus sales y/o derivados, reticulados, tuvieron en consecuencia una parte importante en el mercado de relleno de arrugas e imperfecciones cutáneas. Se benefician de una mayor remanencia después de la reticulación del polisacárido, y son bien valorados debido a su buena tolerancia relacionada con la inocuidad y la pureza del polisacárido, de origen no animal para la mayoría de los productos.
- 20 Sin embargo, a fin de aumentar la remanencia del gel inyectado en los tejidos, se suelen utilizar elevados índices de reticulación, por lo que el gel es difícil de inyectar y limita la precisión de la cirugía, pudiendo incluso generar más equimosis, o edemas post-inyección de lo que genera habitualmente, lo que no satisface ni a los médicos ni a los sujetos tratados.
- 25 La solicitud de patente CA 2 561 685 describe partículas de material viscoelástico, en forma de partículas de gel, inyectables, cuando son sometidas a una solución salina fisiológica.
- En la solicitud de patente EP 0 466 300 se describe un gel bifásico, comprendiendo la primera fase partículas de un gel polímero hinchado uniformemente distribuidas, por simple mezcla, en una solución viscoelástica de un polímero que forma la segunda fase.
- 30 La solicitud de patente FR 2 865 737 divulga un procedimiento de fabricación de un gel reticulado biocompatible, comprendiendo dicho procedimiento la reticulación de una cantidad predeterminada de al menos un polímero biocompatible, después la adición de una cantidad suplementaria de polímero, con dilución y reticulación. El gel reticulado biocompatible obtenido es un gel cuyo grado de reticulación varía, con las zonas altamente reticuladas, cuyo índice de reticulación disminuye progresivamente. Sin embargo, ningún control sobre la distribución de las zonas altamente más reticuladas se asegura por este medio. Así, el gel final obtenido presentará unas zonas altamente muy reticuladas y otras más débiles que van a generar fuerzas de inyección a veces muy elevadas, a veces más débiles.
- 40 Un primer objetivo de la presente invención consiste en proponer un gel inyectable que permita superar los defectos e inconvenientes de los geles inyectables conocidos actualmente y utilizados en particular en los campos de la cirugía reconstructiva, cirugía estética, cirugía de relleno con tejidos biológicos y otras.
- 45 Más particularmente, la presente invención tiene como objeto unos geles inyectables que comprenden partículas "vinculadas" al gel, que permiten garantizar una remanencia mayor y suficiente para la patología o la imperfección tratada, remanencia combinada con una facilidad de inyección durante el acto clínico, incluso a través de agujas finas requeridas normalmente en la cirugía estética.
- Otro objeto de la invención consiste en proporcionar un gel cohesivo, a fin de asegurar su mantenimiento en el sitio de inyección y evitar su migración a los tejidos circundantes, garantizando al mismo tiempo un buen llenado del volumen contemplado.
- 50 Según otro objetivo, la invención propone un producto en forma de gel que presenta una doble acción:
- relleno inmediato y duradero; y
 - un fenómeno de reactivación fibroblástica después de una ligera reacción a cuerpos extraños (partículas o fragmentos de gel) permitirá aumentar el volumen subcutáneo.
- 55 Otros objetivos resultarán evidentes a tenor de la descripción de la invención que sigue.
- El solicitante ha descubierto ahora que estos objetivos se logran, en su totalidad o en parte, gracias a geles cohesivos inyectables de polisacáridos co-reticulados tal como son definidos en las reivindicaciones 1-3.
- 60 Por "altamente" y "ligeramente", se entiende que el índice de reticulación del primer gel de polisacárido altamente reticulado es superior al del segundo gel de polisacárido ligeramente reticulado. El polisacárido que constituye el gel altamente reticulado puede ser idéntico o diferente del polisacárido que constituye el gel ligeramente reticulado.
- Los polisacáridos puestos en práctica en el gel de la presente invención son el ácido hialurónico y sus

sales, en particular, sus sales fisiológicamente aceptables, tales como las sales de sodio, de potasio, de calcio, ventajosamente, la sal de sodio. También se utilizan ventajosamente el condroitín sulfato y sus sales, y los derivados de la celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de dos o más de ellos. De manera particularmente preferente, el gel altamente reticulado y el gel ligeramente reticulado se basan en el hialuronato de sodio.

En efecto, el hialuronato sódico presenta unas propiedades particularmente ventajosas debido a una notable disminución en el uso de inyección intradérmica, intraarticular, intraperitoneal, y otras, así como por sus excelentes propiedades reológicas.

El gel según la presente invención comprende, por consiguiente, un primer polisacárido altamente reticulado y un segundo polisacárido ligeramente reticulado, uniéndose entre sí dichos primer y segundo polisacáridos por enlaces covalentes, es decir, que los dos polisacáridos son co-reticulados. El polisacárido altamente reticulado se presenta en forma de partículas, de tamaño generalmente comprendido entre 10 μm y 5 mm, de preferencia entre 20 μm y 1 mm, idealmente entre 50 μm y 500 μm , y distribuidas homogéneamente en el polisacárido ligeramente reticulado (la matriz), uniéndose dichas partículas de polisacáridos altamente reticulado de manera covalente (o aún co-reticuladas) a la matriz (polisacárido ligeramente reticulado). De este modo, las partículas o fragmentos de gel no podrán migrar en ningún caso fuera del sitio de inyección. Por "partícula", se designa un fragmento de polímero que se encuentra, por ejemplo, en forma esférica o de bastoncillos. De manera general, la forma de estas partículas no es regular. Las partículas pueden ser particularmente porosas. Los tamaños indicados previamente son de tamaño mediano, y pueden corresponder a las partículas hidratadas o secas. Estas partículas se obtienen mediante molienda del polisacárido altamente reticulado hidratado o seco. La forma y el tamaño de las partículas dependerán de la duración y la técnica de la molienda.

El agente de co-reticulación que permite la formación de enlaces covalentes entre las partículas de polímero altamente reticulado y la matriz del polisacárido ligeramente reticulado, es de cualquier tipo conocido en sí y puede, por ejemplo, seleccionarse ventajosamente entre los mismos agentes reticulantes conocidos para efectuar las reticulaciones de los polisacáridos, como se expondrá a continuación.

Se debe entender que el gel según la presente invención comprende dos geles distintos, uno altamente reticulado, el otro ligeramente reticulado, estando unidos los dos geles entre sí por enlaces covalentes, presentando el gel ligeramente reticulado al menos una zona en la cual el índice de reticulación (referido X2 a continuación) es sustancialmente constante. Ventajosamente, el gel ligeramente reticulado presenta al menos una zona en la cual el índice de reticulación (X2) es sustancialmente constante y el gel altamente reticulado presenta al menos una zona en la cual el índice de reticulación (referido X1 a continuación) es sustancialmente constante, siendo X1 superior a X2.

Por medio de partículas de gel altamente reticulado, se co-reticulan por sí mismas en el seno de una matriz ligeramente más reticulada, el gel según la presente invención presenta una doble acción: relleno inmediato y duradero debido al gel final (matriz y partículas co-reticuladas en el seno de esta matriz) y en una segunda etapa, cuando la matriz ligeramente más reticulada es biodegradada en los tejidos, el fenómeno de reactivación fibroblástica después de una ligera reacción a cuerpos extraños (las partículas) produciendo un aumento del volumen subcutáneo.

De hecho, las partículas de polisacáridos altamente reticulados tienen un aspecto flexible y adaptable, siendo éstas partículas de gel completamente biocompatibles (reabsorbibles) y no partículas rígidas, que pueden causar una reacción más ligera a cuerpos extraños y de este modo evitar las complicaciones descritas anteriormente con los productos bifásicos en partículas sólidas y más o menos rígidas. Además, la co-reticulación entre las partículas de gel altamente reticulado y el segundo gel reticulado permite evitar los riesgos de migración de las partículas fuera del sitio de inyección.

Según la presente invención, el gel de polisacáridos co-reticulados da lugar, después de la hidratación en un tampón isotónico, a un hidrogel cohesivo compuesto por una matriz de uno o más polisacáridos, como se han definido anteriormente, reticulándose dicha matriz se reticula con las partículas de este mismo polisacárido, o de uno o más polisacáridos, altamente reticulados y vinculados a esta matriz. Este hidrogel es inyectable incluso a través de agujas de diámetro pequeño.

El índice de reticulación de una parte del polisacárido altamente reticulado y de otra parte del polisacárido ligeramente reticulado son parámetros importantes a seguir: el índice de reticulación del polisacárido altamente reticulado debe ser lo suficientemente elevado como para garantizar que un gel según la invención sea cohesivo, y lo más remanente posible. Por otra parte, el índice de reticulación del polisacárido ligeramente reticulado debe ser lo suficientemente elevado como para garantizar un gel cohesivo, monofásico, y que siga implantado en el sitio de inyección sin extenderse fuera de dicho sitio, pero no demasiado elevado para el uso cómodo, en particular, por inyección.

En la presente invención, se define un primer índice de reticulación X1 inicial, designado como X1 a lo largo de la solicitud, característico del gel altamente reticulado obtenido mediante la reticulación del primer polisacárido, y se reduce posteriormente en partículas de gel reticulado (como se verá a continuación), y un segundo índice X2 de reticulación, característico de la matriz de polisacáridos que incorporan las partículas a reticular en su seno. Un índice de reticulación X1' se define como el índice

de reticulación del primer polisacárido después de la reticulación en presencia del primer polisacárido y del segundo polisacárido.

Cada uno de los índices de reticulación X1 y X2 se define como la relación:

$$X = \frac{\text{número de moles de reticulación introducidos en el medio de reacción}}{\text{número total de unidades disacáridas introducidas en el medio de reacción}}$$

Normalmente, el polisacárido altamente reticulado presenta un índice de reticulación X1 comprendido entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,7, preferentemente entre aproximadamente 0,22 y aproximadamente 0,6, en particular, 0,25 a 0,45. Respecto al polisacárido ligeramente reticulado, su índice de reticulación X2 se comprende normalmente entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,3, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,25, en particular, 0,06 a 0,18. X1' es superior o igual a X1 y está comprendido entre 0,21 y 0,9.

En el gel de la presente invención, la relación en peso entre el polisacárido altamente reticulado y el polisacárido ligeramente reticulado puede variar en amplias proporciones, dependiendo de la naturaleza de los polisacáridos utilizados, sus índices de reticulación respectivos, y también según el uso previsto.

Generalmente, la proporción en peso de las partículas de polisacárido altamente reticulado en el producto acabado se comprende entre aproximadamente 0,5 a 99 %, preferentemente de 5 a 60 %, más preferentemente de 10 a 40 %. Por "producto acabado", se entiende el producto listo para ser acondicionado en una jeringa.

La invención también se refiere a composiciones que comprenden un gel como se ha definido previamente.

Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere al procedimiento de preparación del gel inyectable co-reticulado, que acaba de describirse, comprendiendo dicho proceso las etapas definidas en la reivindicación 5.

Las partículas del primer polisacárido altamente reticulado de la etapa 1) tienen un índice de reticulación X1. Este índice de reticulación es susceptible de ser modificado durante la etapa 4). A raíz de la etapa 4), el índice de reticulación del primer polisacárido es X1', siendo X1' superior o igual a X1. Las partículas del primer polisacárido altamente reticulado proporcionadas durante la etapa 1) pueden ser secas o hidratadas.

Las partículas del primer polisacárido altamente reticulado son susceptibles de ser obtenidas por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

1') reticulación en medio acuoso en presencia de un agente reticulante de al menos un primer polisacárido para obtener un primer polisacárido reticulado hidratado que tiene un índice de reticulación X1;

2') eventualmente, el secado del primer polisacárido reticulado hidratado obtenido durante la etapa 1') para obtener un primer polisacárido reticulado seco,

3') molienda de dicho primer polisacárido reticulado obtenido durante la etapa 1') o 2') en partículas de granulometría deseada para obtener partículas de primer polisacárido altamente reticulado,

4') eventualmente, el secado de las partículas obtenidas durante la etapa 3').

c) molienda de dicho primer polisacárido reticulado obtenido durante la etapa a) o b) en partículas de granulometría deseada para obtener partículas del primer polisacárido altamente reticulado;

d) puesta en suspensión de las partículas obtenidas durante la etapa c) en un medio acuoso para obtener una suspensión;

e) adición, a la suspensión obtenida durante la etapa d), de al menos un segundo polisacárido, siendo dicho segundo polisacárido idéntico o diferente al empleado en la etapa a);

f) reticulación de al menos dicho segundo polisacárido a un índice de reticulación X2 para obtener al menos un segundo polisacárido ligeramente reticulado y co-reticulación de al menos dicho segundo polisacárido ligeramente reticulado con dichas partículas en presencia de al menos un agente reticulante para obtener un gel co-reticulado; y

g) recuperación del gel co-reticulado obtenido durante la etapa f) que comprende unas partículas de al menos un primer polisacárido altamente reticulado, unidas de manera covalente a una matriz de al menos un segundo polisacárido ligeramente reticulado.

En los procedimientos de preparación anteriores, durante la etapa 4) o f), las dos etapas de reticulación de al menos el segundo polisacárido y la co-reticulación de al menos el segundo polisacárido ligeramente reticulado con las partículas son simultáneas. El medio de reacción completo obtenido al final de la etapa 3) o e) es sometido a la reticulación, comprendido este medio las partículas del primer polisacárido reticulado y al menos un segundo polisacárido.

En el procedimiento de preparación del modo de realización particular, las dos etapas de reticulación/co-reticulación a) y f) están realizadas en un medio cuyo valor de pH es sustancialmente el mismo, incluso idéntico. Cada una de estas etapas puede efectuarse en un medio ácido o básico,

preferentemente en un medio básico, por ejemplo a un pH comprendido entre 8 y 14, preferentemente entre 8 y 13.

5 Las reacciones de reticulación y co-reticulación puestas en práctica en los procedimientos de la invención son reacciones bien conocidas por los expertos en la materia. Para cada polisacárido y/o agente reticulante, el experto en la materia podrá desarrollar y optimizar las condiciones de reticulación en función de dicho o dichos polisacáridos y de dicho o dichos agentes reticulantes: índice de reticulación, temperatura, pH. Sin embargo, es preciso que las etapas de reticulación y co-reticulación sean realizadas a un pH constante, ya sea ácido o básico, tal como se ha indicado previamente.

10 Los agentes reticulantes que intervienen en las etapas de reticulación y co-reticulación 4) y 1') o a) y f) son generalmente reticulantes bi- o polifuncionales de diferentes tipos, y pueden, seleccionarse, por ejemplo, entre DVS (divinilsulfona) en medio alcalino (véase el documento US 4 582 865), epoxis bi- o polifuncionales (véase el documento US 4 716 154), carbodiimidas, formaldehído (véase el documento GB 2 151 244). Los agentes reticulantes utilizados en las etapas 4) y 1'), o a) y f) pueden ser idénticos o diferentes. Además, es posible utilizar más de un agente reticulante en las etapas 4), 1'), a) o f).

15 En particular, resultan preferentes los agentes de tipo bi- o poliepóxidos, las reacciones se llevan a cabo en un medio básico para generar enlaces éter con los grupos funcionales -OH del polisacárido, o en un medio ácido que da lugar a enlaces de tipo éster. La solicitud de patente WO2000/46253 utiliza sucesivamente estas dos condiciones de pH con el fin de optimizar la reticulación del polisacárido. Se prefiere, sin embargo, realizar las reacciones de reticulación y co-reticulación en condiciones de pH básico, ya que, en un medio acuoso, los enlaces éster, obtenidos en un medio ácido, son generalmente más lábiles que los enlaces éter, obtenidos en un medio básico.

20 A título de agente reticulante, puede utilizarse un epóxido o sus derivados y, en particular, 1,4-butanodioldiglicidiléter (BDDE), diepoxi-octano o 1,2-bis-(2,3-epoxipropil)-2,3-etileno. De preferencia es particularmente útil usar 4-butanodioldiglicidiléter (BDDE) para cada una de las etapas de reticulación y de co-reticulación.

25 Se debe entender que cada una de las etapas de reticulación y de co-reticulación puede efectuarse con uno o más agentes reticulantes, que pueden ser idénticos o diferentes en una u otra de las etapas de (co)-reticulación, en las condiciones de pH indicadas más arriba.

30 De manera general, los índices de reticulación X1 y X2 se expresan como se ha indicado previamente, siendo la característica que X1 es muy superior a X2, como se ha descrito previamente.

Después de cada una de las etapas 4), 1'), a) y/o f) de reticulación, los polisacáridos altamente reticulados y ligeramente reticulados/co-reticulados pueden purificarse ventajosamente, según técnicas clásicas de purificación (por ejemplo, por lavado por flujo de agua continua, baños de diálisis, y otros), con el fin de eliminar el agente reticulante residual que no ha reaccionado.

35 Además, las etapas de reticulación/co-reticulación 4), 1'), a) y f), pueden ventajosamente ser seguidas 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 1N.

40 La molienda del primer polisacárido de la etapa 3') o c) puede efectuarse por cualquier proceso conocido en el campo, y por ejemplo puede ser una molienda mecánica, en particular, por medio de un molino de tipo Ultra-Turrax, o por cizallamiento durante la presión a través de los tubos de diámetros interiores controlados, para obtener los tamaños deseados según la aplicación prevista.

45 Según una primera variante del procedimiento de la invención, las partículas de un primer polisacárido altamente reticulado de la etapa 1) se co-reticulan en el seno del gel final en su forma hidratada. Son transparentes, lo que permite la obtención de un gel transparente de partículas de gel co-reticuladas en el gel final.

50 Según otra variante, el procedimiento de la invención poner en práctica partículas secas (o deshidratadas) del primer polisacárido altamente reticulado. Si las partículas del primer polisacárido altamente reticulado se proporcionan en forma hidratada durante la etapa 1), se añade una etapa de secado (deshidratación) de las partículas del primer polisacárido altamente reticulado antes de la etapa de la puesta en suspensión de las partículas para obtener partículas secas. Para realizar esta variante, también es posible proporcionar partículas secas del primer polisacárido altamente reticulado durante la etapa 1). Para obtener partículas secas del primer polisacárido altamente reticulado, una etapa de secado de las partículas del primer polisacárido reticulado obtenidas durante la etapa 3') puede añadirse al procedimiento de preparación de las partículas del primer polisacárido después de la etapa 3') (etapa 4'). Otra alternativa es efectuar la etapa de secado antes de la etapa de molienda del primer polisacárido reticulado (etapa 2').

55 Esta etapa de secado puede efectuarse por cualquier medio conocido por el experto en la materia, por ejemplo, secado en un horno de vacío, o al aire libre en un flujo laminar. El secado se lleva a cabo ventajosamente, pero no necesariamente, hasta la deshidratación total del gel (eliminación del agua libre).

60 En este modo de realización, durante la etapa de la puesta en suspensión de las partículas secas en un medio acuoso, la rehidratación de las partículas secas no es completa, lo que se manifiesta por el hecho de que las partículas no son transparentes.

65 Cuando se ponen en práctica partículas deshidratadas en el gel según la invención, se constató que,

si la reticulación realizada genera unos enlaces estables (tales como concretamente enlaces éter, incluso *supra*), las partículas deshidratadas no se rehidratan completamente en el gel final, incluso en el hidrogel final, inclusive después de una permanencia de 2 h 30 min en hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso).

5 Se obtiene así un gel final co-reticulado sólo con unas partículas parcialmente hidratadas, unos "velos" blancos, siendo visibles unos "filamentos" blancos en el producto acabado. En esta variante, el gel según la invención que comprende partículas de gel altamente reticulado deshidratadas o parcialmente deshidratadas (o hidratadas) puede generar un mayor efecto de volumen, por medio de un mayor efecto de reactivación fibroblástica que un gel que contiene partículas de gel altamente

10 reticulado que no se ha sometido a ningún secado antes de la co-reticulación con la matriz. Al término de la primera reticulación (etapa 1') y/o la segunda reticulación/co-reticulación (etapa 4), puede resultar ventajoso neutralizar el gel obtenido, según los procesos convencionales conocidos en el campo, y por ejemplo, por adición de ácido cuando la reticulación se lleva a cabo en un medio ácido, y mediante la adición de una base, cuando la reticulación se lleva a cabo en un medio ácido.

15 En el proceso según la invención, la etapa 2) de la puesta en suspensión de las partículas en un medio acuoso, corresponde a una mezcla de partículas secas o hidratadas en un medio acuoso.

El gel cohesivo co-reticulado obtenido según el proceso descrito previamente se somete ventajosamente al final a una etapa de hidratación complementariamente, con el fin de obtener un gel co-reticulado en forma de hidrogel inyectable, adecuado a las aplicaciones previstas.

20 Esta hidratación se realiza generalmente, al igual que la etapa 2) o d) del procedimiento anterior descrito, en un medio acuoso, por simple mezcla del gel reticulado con una solución acuosa, ventajosamente fisiológica tamponada, de manera que se obtenga una concentración final, variable en amplias proporciones, según la naturaleza de los polisacáridos utilizados, sus índices de reticulación respectivos, e igualmente según el uso previsto. La solución tamponada utilizada puede ser, por

25 ejemplo, una solución fisiológica, isoosmolar que presenta un pH comprendido entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 7,5. Esta concentración final de polisacáridos totales se comprende generalmente 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 (producto acabado). Por "polisacáridos

30 totales", se designa el conjunto formado por el primer y el segundo polisacárido. El procedimiento de la presente invención permite, por consiguiente, obtener un gel (o un hidrogel) co-reticulado biocompatible, cohesivo, inyectable y de larga remanencia. Las partículas altamente reticuladas (totalmente hidratadas, o en parte) en el seno de este gel permitirán eventualmente generar una neo-colagénesis en el seno de la demis después de la degradación de la matriz

35 ligeramente más reticulada. De este modo, se puede esperar una doble acción de este gel, en particular, para un uso estético de relleno de las arrugas:

- un relleno inmediato de volúmenes gracias a la inyección de un hidrogel monofásico espeso en la depresión dérmica que es la arruga,
- 40 • una reactivación del fenómeno de síntesis endógena de colágeno y una proliferación de los fibroblastos después de la reacción a un cuerpo extraño inducida por las partículas flexibles de gel altamente reticulado.

Preferentemente, el primer y/o el segundo polisacárido puesto en práctica en el proceso según la invención, es el ácido hialurónico o una de sus sales.

45 La presente invención proporciona, en consecuencia, un gel que comprende unas partículas de polisacárido(s), previamente altamente reticulado(s), después se reduce a partículas de tamaños muy pequeños, como se ha indicado previamente, en el seno de una matriz de polisacárido(s) ligeramente reticulado(s). De este modo, el gel (o hidrogel, obtenido tras la hidratación del gel como se ha descrito previamente) se inyecta con facilidad, incluso a través de agujas de diámetro pequeño (tipo calibre de

50 27 Gauge), es cohesivo y se reparte con facilidad en los tejidos, sin formar "paquetes", que sino serán difíciles de homogeneizar bajo la piel. Además, su cinética de degradación es más lenta debido a las partículas altamente reticuladas que permanecen en la demis durante periodos más prolongados que los geles reticulados clásicos, sin generar por ello reacciones fuertes a partículas extrañas como en el caso de partículas sólidas y de formas a menudo mal controladas. Por lo tanto, podrá observarse una proliferación de los fibroblastos susceptible de participar en la creación de volúmenes en un segundo tiempo, aumentando de nuevo la duración de relleno del producto.

55 Por consiguiente, y según un tercer aspecto, la presente invención tiene por objeto los usos de los geles e hidrogeles definidos previamente para separar, rellenar los tejidos, aumentar el volumen de dichos tejidos, reemplazar un fluido biológico, o incluso servir de matriz de inyección de liberación controlada para uno o más principio(s) activo(s) disperso(s).

60 Las aplicaciones previstas son más particularmente las aplicaciones comúnmente observadas en el marco de los viscoelásticos inyectables de polisacáridos utilizados o potencialmente utilizables en las siguientes patologías o tratamientos:

- inyecciones estéticas: relleno de arrugas, imperfecciones cutáneas o voluminizadores (pómulos, mentón, labios);
 - tratamiento de la artrosis, inyección en la articulación en sustitución o complemento del líquido sinovial deficiente;
- 5
- inyección periuretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia del esfínter;
 - inyección post-quirúrgica para evitar adherencias peritoneales en particular;
 - inyección después de una cirugía de la presbicia por incisiones esclerales de láser.
- 10
- Más particularmente, en cirugía estética, y según el tamaño y la proporción de partículas en el seno del gel final co-reticulado, este último puede ser útil:
- para el relleno de arrugas finas, moderadas o profundas, e inyectarse con agujas de diámetro pequeño (calibre de 27 Gauge, por ejemplo);
 - como voluminizador con una inyección con agujas de mayor diámetro, calibre de 22 a 26 Gauge; en este caso, su carácter cohesivo permitirá garantizar su mantenimiento en el lugar de la inyección.
- 15
- Para las inyecciones en la articulación, resultan preferentes agujas de mayor diámetro, por ejemplo, agujas de calibre 18 a 22 Gauge. Por ejemplo, pueden inyectarse 1 a 5 ml de hidrogel, preferentemente alrededor de 2 ml.
- 20
- En cirugía urológica, el tamaño de partículas y su proporción se adaptarán a la aplicación y permitirán garantizar una remanencia aumentada. La cohesión del producto permitirá un relleno eficaz del órgano.
- El gel co-reticulado según la invención encuentra igualmente una aplicación importante en la cirugía articular y en la cirugía dental, por ejemplo, para el relleno de las bolsas periodontales.
- Estos ejemplos de uso no son en absoluto limitantes, el gel co-reticulado según la presente invención se prevé en gran parte para:
- 25
- rellenar volúmenes;
 - generar espacios en el seno de ciertos tejidos, favoreciendo así su funcionamiento óptimo;
 - reemplazar los líquidos fisiológicos deficientes.
- 30
- El gel co-reticulado según la invención también puede encontrar una aplicación muy interesante como una matriz de liberación de uno (o más) principios(s) activo(s) de antemano disperso(s) en su interior. Por principio activo, se entiende cualquier producto activo en el plano farmacológico: principio activo medicamentoso, antioxidante, antiséptico, etc.
- De manera práctica, el gel según la invención, preferentemente tras la purificación e hidratación en hidrogel, como se ha descrito anteriormente, puede acondicionarse, por ejemplo, en jeringas, y esterilizarse mediante cualquier medio conocido en sí (por ejemplo por autoclave) para la comercialización y/o uso directo.
- 35
- Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un estuche (o kit) para la inyección de un gel que comprende un gel co-reticulado según la invención, ventajosamente en forma de hidrogel listo para usar, acondicionado en una jeringa estéril, o con una solución tampón para la preparación extemporánea, así como una serie de inyecciones que comprende al menos una aguja de inyección.
- 40
- Se presentan a continuación ejemplos de realización de la presente invención, y estos se destinan a ilustrar la invención, sin proporcionar ninguna limitación.
- Ejemplo 1:**
- Etapa a): Hidratación de fibras de hialuronato de sodio en forma de gel no reticulado
- 45
- Las fibras de hialuronato de sodio de calidad inyectable (1 g; masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa; se pesan y se secan previamente en un recipiente. Se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso) en el agua (6,2 g), todo el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.
- Etapa b): Primera reticulación
- 50
- Se añade BDDE (150 mg) al gel de hialuronato de sodio (NaHA) no reticulado obtenido en la etapa precedente, todo el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El conjunto se pone entonces al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h 15 min a 3 h, a fin de obtener un índice de reticulación X1 de aproximadamente 0,32. El gel de NaHA reticulado se coloca entonces en 3 baños sucesivos de ADI (agua desionizada) de 8 a 12 h cada uno,
- 55
- con el fin de hinchar y eliminar el reticulante residual que no ha reaccionado.
- Etapa c): Molienda del polisacárido altamente reticulado
- El gel reticulado hidratado se muele con un Ultra-Turrax con el fin de obtener partículas de gel de tamaño que varía entre 0,1 y 3 mm. Las partículas de gel se dejan escurrir durante 2 horas en un tamiz con una porosidad de 100 µm.
- 60
- Etapa d): Reticulación del segundo polisacárido y co-reticulación
- Las partículas hidratadas se pesan (5 g) en un recipiente en el que se añaden 0,8 g de fibras de NaAH secas (masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa) y 2 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 1,5 % (peso/peso), el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente.

A la mezcla se le añade a continuación 30 mg de BDDE, después el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos, antes de ponerse al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h a 2 h 30 min, con el fin de obtener un índice de reticulación X2 de aproximadamente 0,08.

5 El gel final co-reticulado se neutraliza mediante la adición de HCl 1N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o hinchamiento. Se obtiene así un hidrogel co-reticulado de acuerdo con la invención.

10 Al final, el hidrogel se coloca en bolsas de diálisis en varios baños de tampón fosfato con el fin de eliminar el agente reticulante excesivo, después se homogeniza antes de llenarse en jeringas que se esterilizan por autoclave.

El hidrogel así obtenido es transparente, inyectable a través de agujas hipodérmicas de calibre de 22 Gauge, para la creación de volúmenes en los pómulos o el mentón. Su concentración final de NaHA se ajusta a 20 mg/g de gel.

Ejemplo 2:

15 Las etapas a) y b) del ejemplo 1 se reproducen en este segundo ejemplo.

Etapa c): Molienda y secado del polisacárido altamente reticulado

20 El gel reticulado hidratado se muele con un Ultra-Turrax con el fin de obtener partículas de gel de tamaño que varía entre 0,1 y 3 mm. Las partículas de gel se dejan escurrir durante 2 horas en un tamiz con una porosidad de 100 µm, después se seca durante una noche en un horno ventilado a 35 °C.

Etapa d): Reticulación del segundo polisacárido y co-reticulación

25 Las partículas deshidratadas se pesan (600 mg) en un recipiente en el que se añaden 5 g de fibras de NaAH secas (masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa) y 36 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso), el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.

A la mezcla se le añade a continuación 300 mg de BDDE, después el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos, antes de ponerse al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h a 2 h 30 min, con el fin de obtener un índice de reticulación X2 de aproximadamente 0,12.

30 El gel final co-reticulado se neutraliza mediante la adición de HCl 1N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o hinchamiento. Se obtiene así un hidrogel co-reticulado de acuerdo con la invención.

35 Como anteriormente, el hidrogel se coloca en bolsas de diálisis en varios baños de tampón fosfato con el fin de eliminar el agente reticulante excesivo, después se homogeniza antes de llenarse en jeringas que se esterilizan por autoclave.

El hidrogel obtenido de este modo es transparente en el conjunto, con zonas de "velos" blancos, filamentos blanquecinos visibles en su interior, inyectable a través de agujas hipodérmicas de calibre de 22 a 27 Gauge para la creación de volúmenes en los pómulos o el mentón, o el relleno de arrugas profundas. Su concentración final de NaHA es de 20 mg/g de gel.

Ejemplo 3 (comparativo)

40 Se realiza la etapa a) del ejemplo 1.

Etapa b):

45 Se añade BDDE (70 mg) al gel de hialuronato de sodio (NaHA) no reticulado obtenido en la etapa precedente, todo el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El conjunto se pone al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h 15 min a 3 h, con el fin de obtener un índice de reticulación X1 de aproximadamente 0,15.

El gel final reticulado enseguida se neutraliza mediante la adición de HCl 1N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o hinchamiento. Se obtiene así un hidrogel de NaAH reticulado por la forma clásica utilizada.

50 El hidrogel se coloca a continuación en bolsas de diálisis en varios baños de tampón fosfato con el fin de eliminar el agente reticulante excesivo y después se homogeniza antes de llenarse en jeringas esterilizadas por autoclave.

La duración de la homogeneización final se establece de forma equivalente a la del gel realizado durante el ejemplo 2, con el fin de emplearse en situaciones comparables.

55 Este gel final es transparente, su concentración final de NaHA es 20 mg/g de gel.

La comparación de los geles obtenidos en el ejemplo 2 (según la invención, gel co-reticulado) y en el ejemplo 3 (gel reticulado simple) pone en evidencia una diferencia de aspecto: como en el caso del ejemplo 2, zonas veladas blanquecinas de filamentos blancos son visibles en el seno del gel transparente en el conjunto, mientras que el gel del ejemplo 3 es totalmente transparente.

60 Los dos hidrogeles tienen una apariencia cohesiva mientras se extruyen de la jeringa. Además, el hidrogel del ejemplo 2 es más fácil de expulsar a través de una aguja de calibre 22 ½ Gauge que el hidrogel del ejemplo 3, los dos hidrogeles se envasan en jeringas de 2 ml idénticas. La relación de fuerzas de inyección obtenidas es la siguiente:

de inyección obtenidas es la siguiente:

$$F_{\text{gel del ejemplo 3}}/F_{\text{del ejemplo 2}} = 1,25$$

Esto confirma una mayor facilidad de inyección del hidrogel del ejemplo 2.

De este modo, para dos geles de concentración final de 20 mg/g de hialuronato de sodio, reticulados por una concentración equivalente de BDDE (70 mg de BDDE para 1 g de ácido hialurónico) pero en diferentes condiciones, se observa una mayor facilidad de inyección del hidrogel de la invención, de una duración de homogeneización final de hidrogel equivalente.

Además, las partículas altamente reticuladas del gel del ejemplo 2, son aptas para inducir *in fine* una mayor remanencia en el tiempo del gel después de la implantación, con un fenómeno de reactivación fibroblástica y de neo-colagenasa.

Estos dos ejemplos comparados ponen de relieve el interés del hidrogel co-reticulado según la presente invención.

Ejemplo 4: Gel de hialuronato de sodio/condroitín sulfato reticulado en forma de partículas, después co-reticuladas en un gel de NaHa.

Etapa a): Hidratación de fibras de hialuronato de sodio y condroitín sulfato de sodio en forma de gel no reticulado

Las fibras de hialuronato de sodio de calidad inyectable (0,6 g; masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa y del polvo de condroitín sulfato de calidad inyectable (0,4 g; masa molecular: aproximadamente 40 kDa) se pesan y se secan previamente en un recipiente. Se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso) en el agua (6,2 g), todo el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.

Etapa b): Primera reticulación

Se añade BDDE (150 mg) al gel de hialuronato de sodio/condroitín sulfato de sodio (NaHA/NaCS) no reticulado obtenido en la etapa precedente, todo el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El conjunto se pone entonces al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h 15 min a 2 h 30 min, a fin de obtener un índice de reticulación X1 de aproximadamente 0,32. El gel de NaHA/NaCS reticulado se coloca entonces en 3 baños sucesivos de ADI (agua desionizada) de 8 a 12 h cada uno, con el fin de hinchar y eliminar el reticulante residual que no ha reaccionado.

Etapa c): Molienda y secado de polisacáridos altamente reticulados

El gel reticulado hidratado se muele con un Ultra-Turrax con el fin de obtener partículas de gel de tamaño que varía entre 0,5 y 5 mm. Las partículas de gel se dejan escurrir durante 2 horas en un tamiz con una porosidad de 100 µm, después se secan durante una noche en un horno ventilado a 35 °C.

Etapa d): Reticulación del segundo polisacárido y co-reticulación

Las partículas deshidratadas se pesan (800 g) en un recipiente en el que se añaden 4,2 g de fibras de NaAH secas (masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa) y 36 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso), el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 1 hora a temperatura ambiente.

A la mezcla se le añade a continuación 300 mg de BDDE, después el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos antes de ponerse al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h a 2 h 30 min, con el fin de obtener un índice de reticulación X2 de aproximadamente 0,12.

El gel final co-reticulado se neutraliza a continuación mediante la adición de HCl 1N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o hinchamiento. Se obtiene así un hidrogel co-reticulado de acuerdo con la invención.

La continuación de las etapas es equivalente a la de los ejemplos precedentes.

La concentración final de hidrogel se ajusta a 25 mg/g de NaHA/NaCS.

El hidrogel obtenido de este modo es transparente con unos fragmentos blanquecinos distribuidos homogéneamente en el mismo. Es inyectable a través de agujas hipodérmicas de calibre de 22 Gauge, para crear volúmenes en las nalgas, los pómulos, el mentón, etc... o para la inyección en bolsas periodontales.

Ejemplo 5: Gel de HPMC reticulado en forma de partículas después co-reticuladas en el seno de un gel de NaHa.

Etapa a): Hidratación de HPMC en forma de gel no reticulado

El polvo de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de calidad inyectable (1 g) se pesa y se seca previamente en un recipiente. Se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1 % (peso/peso) en el agua (5,5 g), el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente.

Etapa b): Reticulación de HPMC

Se añade BDDE (165 mg) al gel de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) no reticulado obtenido en la etapa precedente, todo el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente. El conjunto se pone entonces al baño maría a 45 °C +/- 2 °C durante 3 h a 3 h y 30 min. El gel de HPMC reticulado se coloca entonces en 3 baños sucesivos de ADI (agua desionizada) de 8 a 12 h cada uno, con el fin de hinchar y eliminar el reticulante residual que no ha reaccionado.

Etapa c): Molienda del gel de HPMC altamente reticulado

ES 2 612 351 T3

- El gel reticulado hidratado se muele con un Ultra-Turrax con el fin de obtener partículas de gel de tamaño que varía entre 0,2 y 2 mm. Las partículas de gel se dejan escurrir durante 2 horas en un tamiz con una porosidad de 100 μm . Etapa d): Reticulación del segundo polisacárido y co-reticulación
- 5 Las partículas hidratadas se pesan (5 g) en un recipiente en el que se añaden 0,8 g de fibras de NaAH secas (masa molecular: aproximadamente 1,5 MDa) y 2 g de solución acuosa de hidróxido de sodio al 1,5 % (peso/peso), el conjunto se homogeniza durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente.
- 10 A la mezcla se le añade a continuación 30 mg de BDDE, después el conjunto se homogeniza mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos antes de ponerse al baño maría a 50 °C +/- 2 °C durante 2 h a 2 h 30 min, con el fin de obtener un índice de reticulación X2 de aproximadamente 0,08.
- 15 El gel final co-reticulado a continuación se neutraliza mediante la adición de HCl 1N, y se coloca en un baño de tampón fosfato para estabilizar el pH y permitir su hidratación, o hinchamiento. Se obtiene así un hidrogel co-reticulado de acuerdo con la invención.
- 20 Finalmente, el hidrogel se coloca en bolsas de diálisis en varios baños de tampón fosfato con el fin de eliminar el agente reticulante excesivo, después se homogeniza antes de llenarse en jeringas que se esterilizan por autoclave.
- El hidrogel obtenido de este modo es transparente, inyectable a través de agujas hipodérmicas de calibre de 22 Gauge, para la creación de volúmenes con inyección subcutánea. Su concentración final en polisacáridos se ajusta a 25 mg/g de gel.

REIVINDICACIONES

1. Gel cohesivo co-reticulado inyectable, que comprende al menos un primer gel de polisacárido altamente reticulado que posee un índice de reticulación X1' comprendido entre 0,21 y 0,9 en forma de partículas distribuidas homogéneamente en al menos un segundo gel de polisacárido ligeramente reticulado, que posee un índice de reticulación X2 comprendido entre 0,03 y 0,3, uniéndose dicho al menos primer gel por medio de enlaces covalentes a dicho al menos segundo gel, siendo el índice de reticulación de dicho polisacárido altamente reticulado superior al índice de reticulación de dicho polisacárido ligeramente reticulado, en el que:
- dicho polisacárido altamente reticulado y dicho polisacárido ligeramente reticulado se seleccionan entre el ácido hialurónico o una de sus sales, el condroitín sulfato o una de sus sales y la hidroxipropilmetilcelulosa y al menos uno de dichos polisacáridos es el ácido hialurónico o una de sus sales,
 - definiéndose los índices de reticulación X1' y X2 como igual a la relación:

$$X = \frac{\text{número de moles de reticulación introducidos en el medio de reacción}}{\text{número total de unidades disacáridas introducidas en el medio de reacción}}$$
 - el primer gel altamente reticulado se encuentra en forma de partículas distribuidas homogéneamente en el segundo gel;
 - dichas partículas de polisacárido altamente reticulado se unen de manera covalente al polisacárido ligeramente reticulado;
 - la proporción en peso de dichas partículas de polisacárido altamente reticulado poseen un índice de reticulación X1' comprendido entre 0,21 y 0,9, se comprende entre 0,5 a 99 %;
 - el tamaño de dichas partículas está comprendido entre 10 μm y 5 mm.
2. Gel según la reivindicación 1, en el que el polisacárido del segundo gel es idéntico al polisacárido del primer gel de polisacárido.
3. Gel según la reivindicación 1, en el que el polisacárido del segundo gel y el polisacárido del primer gel de polisacárido son diferentes.
4. Composición que comprende un gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Proceso de preparación de un gel según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** comprende las etapas de:
- 1) proporcionar partículas de un primer polisacárido seleccionado entre ácido hialurónico o una de sus sales, el condroitín sulfato o una de sus sales y la hidroxipropilmetilcelulosa que poseen un índice de reticulación X1 comprendido entre 0,2 y 0,7;
 - 2) puesta en suspensión las partículas de la etapa 1) en un medio acuoso para obtener una suspensión;
 - 3) añadir a la suspensión obtenida durante la etapa 2), al menos un segundo polisacárido, seleccionado entre el ácido hialurónico o una de sus sales, el condroitín sulfato o una de sus sales y la hidroxipropilmetilcelulosa, siendo dicho segundo polisacárido idéntico o diferente del primer polisacárido;
 - 4) reticular dicho al menos segundo polisacárido a un índice de reticulación X2 para obtener al menos un segundo polisacárido que posee un índice de reticulación comprendido entre 0,03 y 0,3, y co-reticular dicho al menos segundo polisacárido que posee un índice de reticulación comprendido entre 0,03 y 0,3 con dichas partículas en presencia de al menos un agente reticulante para obtener un gel co-reticulado, en el que al menos uno de dichos polisacáridos es el ácido hialurónico o una de sus sales; y
 - 5) recuperar el gel co-reticulado obtenido durante la etapa 4), que comprende partículas de al menos un primer polisacárido que posee un índice de reticulación X1' comprendido entre 0,21 y 0,9, unidas de manera covalente a una matriz de al menos un segundo polisacárido que posee un índice de reticulación comprendido entre 0,03 y 0,3.
6. Proceso de preparación de un gel según la reivindicación 5, en el que las partículas del primer polisacárido que posee un índice de reticulación X1 comprendido entre 0,2 y 0,7 se secan durante la puesta en suspensión de la etapa 2).
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, **caracterizado porque** los

agentes reticulantes son agentes reticulantes bi- o polifuncionales.

- 5
8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado porque** el gel co-reticulado obtenido se somete a una etapa de hidratación complementaria, con el fin de obtener un producto acabado con una concentración de polisacáridos totales comprendida entre 5 y 100 mg/g.
- 10
9. Uso de un gel co-reticulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para separar, rellenar los tejidos, aumentar el volumen de dichos tejidos, reemplazar un fluido biológico, o incluso servir de matriz de inyección de liberación controlada para uno o más principio(s) activo(s) disperso(s).
- 15
10. Uso de un gel co-reticulado según la reivindicación 9 para el relleno de arrugas finas, moderadas o profundas e imperfecciones cutáneas.
11. Un estuche para la inyección de un gel que comprende un gel co-reticulado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, acondicionado en una jeringa estéril, así como un conjunto de inyecciones que comprende al menos una aguja de inyección.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- CA 2561685 [0022]
- EP 0466300 A [0023]
- FR 2865737 [0024]
- US 4582865 A [0056]
- US 4716154 A [0056]
- GB 2151244 A [0056]
- WO 200046253 A [0057]

Bibliografía no especificada en la descripción de la patente

- **K. DE BOULLE.** Management of complications after implantation of fillers. *Journal of Cosmet. Derm.*, 2004, vol. 3, 2-15 [0010] [0013]
- **C. RUDOLPH.** Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *P. Soyer, Surg. Pathol.*, 1999, vol. 23, 113-7 [0010]
- **L. CHRISTENSEN ; V. BREITING.** Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2005, vol. 29, 34-48 [0011]
- *APS*, 2005, vol. 29, 34-48 [0011]