

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 680**

51 Int. Cl.:

C08L 5/08 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

C08J 3/075 (2006.01)

C08K 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/EP2012/004215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13053457**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12772232 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2766424**

54 Título: **Síntesis de un gel de fases múltiples inyectable que contenga ácido hialurónico monofásico reticulado y libre y ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita con inhibidor de hialuronidasa microencapsulado**

30 Prioridad:

12.10.2011 IT AN20110138

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

17.11.2017

73 Titular/es:

**REGENYAL LABORATORIES S.R.L. (100.0%)
Via Valtellina, 19/21/23
63074 S. Benedetto del Tronto (AP), IT**

72 Inventor/es:

ZAZZETTA, MARCO

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 642 680 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

Síntesis de un gel de fases múltiples inyectable que contenga ácido hialurónico monofásico reticulado y libre y ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita con inhibidor de hialuronidasa microencapsulado.

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de la medicina cosmética y, más específicamente, a los productos inyectables que se usan para rellenar arrugas y restaurar volumen del rostro y del cuerpo o como un sustituto de tejido óseo, y se refiere a una síntesis de un gel de fases múltiples inyectable que contiene ácido hialurónico monofásico reticulado, ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita y un inhibidor de hialuronidasa microencapsulado que ofrece una mejor capacidad de rellenado del tejido debido a la combinación de ácido hialurónico bifásico con hidroxiapatita, su mejor distribución y adhesión en los tejidos debido a la presencia de ácido hialurónico monofásico reticulado y libre y su mayor duración *in situ* debido a la presencia de un inhibidor de hialuronidasa micro-encapsulado.

Antecedentes

[0002] En la actualidad, en el campo de la medicina cosmética se conocen una diversidad de productos de síntesis para la corrección de arrugas y para dar volumen al rostro, sin embargo ninguna de dichas síntesis incluye una combinación de ácido hialurónico multifásico e hidroxiapatita e inhibición de hialuronidasa de liberación lenta. De la misma manera, en el campo ortopédico y dental se conocen muchos rellenos óseos e inductores óseos, no obstante, sin combinación de ácido hialurónico de fases múltiples e hidroxiapatita e inhibición de la hialuronidasa de liberación lenta.

[0003] El ácido hialurónico es un polisacárido consistente en cadenas de millares de sacáridos constituidos por restos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina y es uno de los componentes básicos de los tejidos conjuntivos humanos. La hidroxiapatita es un mineral que pertenece al grupo de la apatita y es producida y absorbida por los tejidos orgánicos y es el componente mineral principal del tejido óseo.

[0004] El término hialuronidasa se refiere a un grupo de enzimas pertenecientes a la clase de hidrolasas capaces de catalizar la hidrólisis de ácido hialurónico y descomponerlo en sus constituyentes básicos que son ácido glucurónico y NAcetil-D-glucosamina.

[0005] Los productos inyectables para el tratamiento médico-cosmético de arrugas y restauración del volumen facial están destinados a realizar una acción de relleno, es decir, corregir las imperfecciones faciales para proporcionar un aspecto más joven.

[0006] Los productos conocidos fabricados con las síntesis actuales pueden ser monofásicos o bifásicos, reabsorbibles o permanentes, pero no tienen una correlación sinérgica de la acción del ácido hialurónico monofásico con ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita y no realizan una acción de inhibición de la hialuronidasa de liberación lenta.

[0007] El término relleno monofásico se refiere a un gel que consiste en una única fase fluida física (gelatinosa) sin partículas presentes visibles.

[0008] El término relleno bifásico a base de ácido hialurónico se refiere a un producto que contiene una fase fluida habitualmente compuesta de ácido hialurónico libre y/o agua y una fase de partículas sólidas compuesta de ácido hialurónico altamente reticulado y fragmentado.

[0009] En el estado de la técnica mencionado más adelante en la presente patente, la reticulación de polisacáridos con alto y bajo peso molecular para la formulación de un hidrogel monofásico se menciona en la patente WO 2004/092222 pero, a diferencia de la presente invención, en dicha invención anterior no se describe ni se reivindica ninguna combinación de geles polifásicos con hidroxiapatita y no se hace mención de los inhibidores de la hialuronidasa.

[0010] La combinación contemporánea de un gel bifásico con hidroxiapatita y un gel monofásico, como se describe y reivindica en la presente invención, permite una mejor distribución de un gel monofásico en los tejidos y explota las mejores propiedades estructurales que conciernen a la mayor densidad, consistencia y persistencia de un relleno bifásico combinado con hidroxiapatita.

[0011] En la patente WO 02/06350, se describe un nuevo procedimiento para la reticulación de polisacáridos, en el que, como en la presente invención, hay hidratación y reticulación de ácido hialurónico al mismo tiempo mezclándolo con una solución acuosa que contiene hidróxido sódico y BDDE (que significa el 1,4-butanodiol diglicidil éter) como el agente de reticulación.

[0012] Las diferencias con respecto a la presente solicitud son que el gel obtenido en la patente anterior mencionada es preferentemente monofásico y que no se hace mención en él a combinaciones del gel con hidroxiapatita o con inhibidores de la hialuronidasa de liberación lenta.

[0013] La reticulación de polisacáridos utilizando BDDE y la combinación con sustancias activas incorporadas en la estructura del gel reticulado se menciona en la patente US 5827937, pero en dicha patente anterior no se hace mención a hidroxiapatita o a inhibidores de hialuronidasa de liberación lenta.

[0014] En la patente US 7385052 se describe la reticulación múltiple de ácido hialurónico utilizando BDDE y otros agentes de reticulación sin mención de la estructura de múltiples fases con hidroxiapatita o de inhibidores de hialuronidasa.

[0015] En la patente WO 2006/020994 se menciona una síntesis que comprende ácido hialurónico, hidroxiapatita, un inhibidor de hialuronidasa que incluye 6-hexadecanoato de ácido ascórbico y lidocaína como anestésico, pero no se hace mención de la estructura de fases múltiples que se obtiene incorporando hidroxiapatita en ácido hialurónico bifásico como se describe y reivindica en la presente invención. La encapsulación de hidroxiapatita dentro de las partículas de ácido hialurónico bifásico tiene el efecto de prolongar considerablemente la duración del producto porque la degradación de la hidroxiapatita comienza solamente cuando termina el proceso previo de degradación de las partículas bifásicas de ácido hialurónico en las que está encapsulado.

[0016] En la patente WO 2005/051446 se describe y reivindica un material de capas múltiples compuesto que comprende ácido hialurónico esterificado e hidroxiapatita utilizado como un sustituto del tejido óseo para su regeneración, pero no se menciona la esterificación del ácido hialurónico que garantiza su mayor resistencia a degradación enzimática y tampoco se hace ninguna mención del inhibidor de la hialuronidasa o de la estructura de fases múltiples del gel.

[0017] Comparado con la invención mencionada anteriormente, el ácido hialurónico reticulado por medio de BDDE junto con el inhibidor de hialuronidasa microencapsulado, tal como se describe y reivindica en la presente solicitud, permite una mayor permanencia *in situ* del producto que se obtiene, mejorando así la regeneración del tejido óseo.

[0018] En la patente US 2007/0196426 se hace mención de un nuevo proceso de producción que permite obtener un gel monofásico cohesivo, polidensificado, reticulado, pero sin la estructura de fases múltiples, sin la combinación con hidroxiapatita y sin el inhibidor de hialuronidasa.

[0019] En la patente US 2010/0041788 A1, se describe una composición para acrecentamiento tisular que consiste en carboximetilcelulosa e hidroxiapatita sin mención de la estructura de fases múltiples del gel o de la inhibición de hialuronidasa. La incorporación de hidroxiapatita en partículas de ácido hialurónico y la presencia de inhibidor de hialuronidasa permiten una mayor persistencia del producto y una compatibilidad biológica mayor puesto que se utiliza ácido hialurónico en lugar de un derivado de celulosa ajeno al cuerpo humano.

Revelación de la invención

[0020] Un objeto de la presente invención es sintetizar una formulación resultante de mezclar ácido hialurónico monofásico reticulado y ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita y un inhibidor de hialuronidasa (ácido ascórbico 6-hexadecanoato incorporado en micelas de alfa-lecitina) que se utiliza para rellenar arrugas y restaurar el volumen de la cara y el cuerpo o como sustituto óseo.

[0021] Es otro objeto de la presente invención hacer sinérgicas la acción de relleno y la mayor persistencia del ácido hialurónico bifásico combinado con hidroxiapatita con mejor distribución en los tejidos de ácido hialurónico monofásico reticulado y libre y con la acción del inhibidor de la hialuronidasa para aumentar aún más el tiempo que el producto permanece en el sitio de inyección en comparación con los productos actualmente conocidos.

[0022] Otro objeto de la presente invención es la síntesis de un producto en el que el inhibidor de hialuronidasa está micro-encapsulado en micelas para protegerlo y retardar su degradación.

Descripción detallada

[0023] Estos y otros objetos se obtienen mediante la síntesis objeto de la presente invención que consiste en una solución que comprende agua, como medio de solubilidad y diluyente, ácido hialurónico libre que tiene principalmente una acción hidratante, ácido hialurónico monofásico reticulado, que realiza principalmente una función cohesiva, ácido hialurónico bifásico (partículas) que contiene hidroxiapatita, principalmente con una acción de relleno e inductora ósea cuando se usa en tejidos óseos, ácido ascórbico 6-hexadecanoato como inhibidor de hialuronidasa, alfa-lecitina con función de emulsionante y de micro-encapsulado, lidocaína con función anestésica.

[0024] Esta síntesis ha permitido obtener lo siguiente:

- a) mejor capacidad de relleno del tejido debido a la combinación de ácido hialurónico bifásico con hidroxiapatita;
- b) su mejor distribución y adhesión en los tejidos debido a la presencia de ácido hialurónico monofásico reticulado y libre;
- c) más tiempo de permanencia en el sitio debido a la presencia de hidroxiapatita incorporada en partículas de gel bifásico e inhibidor de hialuronidasa micro-encapsulado.

[0025] La síntesis objeto de la presente invención es por lo tanto una "solución básica" para el llenado y corrección de imperfecciones de la piel o como sustitutivo óseo en todos los casos en que exista una deficiencia de este tejido y se puede utilizar en combinación con dispositivos médicos específicos para la corrección de arrugas faciales y corporales y volumen o para reemplazar el tejido óseo en concentraciones variables de acuerdo con el uso al que se va a poner.

[0026] Su formulación requiere la preparación de cantidades ponderadas de los componentes, con el fin de obtener el peso total requerido, con los componentes añadidos uno tras otro, comenzando con la mezcla de ácido hialurónico de 1 millón de daltons con ácido hialurónico de 2 millones de daltons e hidroxiapatita con una disolución que consiste en BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), NaOH y agua como agente de solubilidad en un mezclador a una temperatura entre 20° y 25° C, mezclando todo juntos durante aproximadamente 60 minutos a una velocidad de alrededor de 30 rpm y luego calentando la masa a 45 hasta 50° C durante aproximadamente 3 horas mezclando cada 30 minutos y a continuación añadiendo ácido clorhídrico para detener la reacción y ajustar el pH y triturar mecánicamente el polímero producido para obtener partículas de aproximadamente 100 a 200 micrómetros y finalmente realizar la purificación mediante diálisis. Este procedimiento conduce a la formación de un gel bifásico en el que la parte de partículas consiste en ácido hialurónico reticulado que contiene en su interior hidroxiapatita y la

parte fluida compuesta de agua. La ponderación de los componentes para la producción de la parte monofásica se realiza por separado. Estos componentes se añaden uno tras otro, comenzando con la mezcla de ácido hialurónico de 1 millón de daltons con ácido hialurónico de 2 millones de daltons con una solución que consiste en BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), NaOH y agua como agente de solubilidad en un mezclador a una temperatura entre 20 y 25° C, mezclando todo durante aproximadamente 15 horas a una velocidad de aproximadamente 30 rpm, añadiendo después ácido clorhídrico para detener la reacción y ajustar el pH y finalmente realizar la purificación por diálisis.

[0027] Una vez obtenidas las dos soluciones, una monofásica y la otra bifásica, se mezclan entre sí en las siguientes proporciones:

del 50 al 70% de solución bifásica y del 30 al 50% de solución monofásica para productos de sustitución ósea;

del 5 al 20% de solución bifásica y del 80 al 95% de solución monofásica para productos de aumento tisular;

[0028] Se añade una solución gelatinosa constituida por agua y ácido hialurónico libre de 500 kilodaltons, preparada separadamente al 10% del peso final, a ambas soluciones obtenidas.

[0029] Finalmente, se añaden el inhibidor de hialuronidasa micro-encapsulado y la lidocaína con homogeneización final.

[0030] Las materias primas utilizadas y adecuadamente modificadas en la presente síntesis son:

- Ácido hialurónico que es el componente principal de la síntesis que tiene la función de unirse químicamente al agente de reticulación para formar un polímero con características óptimas para relleno o reemplazo óseo, porque es plástico, compatible biológicamente y altamente hidratante. Su concentración en la síntesis final se encuentra entre el 1 y el 4%.

- 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE), cuya función es reticular las moléculas de ácido hialurónico para retardar su degradación.

- NaOH que tiene una función alcalinizante para activar los grupos hidroxilo y promover la reacción de reticulación, en una solución acuosa 0,25 molar.

- Hidroxiapatita, cuya función es aumentar el poder de relleno de la solución y aumentar el tiempo que permanece en los tejidos, y también, en el caso de que la solución se utilice como sustituto óseo, para promover la formación de hueso nuevo.

- Ácido ascórbico 6-hexadecanoato, cuya función es inhibir la hialuronidasa, lo que ralentiza la degradación del ácido hialurónico y, en consecuencia, prolonga la duración del implante. Su concentración en la solución terminada se encuentra entre el 0,1 y el 0,5%.

- Alfa-lecitina que tiene una acción de protección del inhibidor de la hialuronidasa mediante la formación de microcápsulas (micelas) dentro de las cuales se encuentra el inhibidor gracias a un proceso de micro-emulsión. Su concentración en la solución acabada se encuentra entre el 0,1 y el 0,5%.

- Lidocaína que tiene una acción anestésica. Su concentración en la solución acabada es de entre el 0,3 y el 0,4%.

- Tampón de fosfato a pH 7,4 que tiene una acción tampón de pH.

[0031] El producto descrito puede utilizarse en estado "puro" con cantidades porcentuales de producto bifásico, monofásico y libre dependiendo de la acción que se planea obtener.

[0032] En particular, se seleccionará un porcentaje mayor de gel bifásico combinado con hidroxiapatita si el producto necesita ser utilizado para relleno volumétrico y para sustitución ósea; se seleccionará una mayor cantidad porcentual de gel monofásico reticulado y ácido hialurónico libre si el producto precisa ser usado para el tratamiento y corrección de imperfecciones más superficiales. Los objetivos de utilización se dirigen principalmente a lo siguiente:

- "Cara", para restaurar o aumentar el volumen de mejillas, labios, depresiones faciales, para obtener el equilibrio de volumen correcto.

- "Arrugas y pliegues o cicatrices" para obtener el relleno de estos y por lo tanto un aspecto más joven y más agradable.

- "Cuerpo" para llenar depresiones de diversos orígenes, como cicatrices o estrías, o para el aumento de volumen localizado de senos u otras áreas anatómicas.

- "Cavidades óseas" para obtener el relleno de estas cavidades y favorecer la formación de hueso nuevo.

- "Cavidad de extracción dental " con el fin de promover el proceso de cicatrización y la formación de tejido nuevo.

- "Caries quísticas" maxilares y mandibulares.

- "Elevación del seno maxilar".

- "Cavidades óseas" para obtener el relleno de estas cavidades y favorecer la formación de hueso nuevo.

- "Cavidad de extracción dental " con el fin de promover el proceso de cicatrización y la formación de tejido nuevo.

- "Caries quísticas" maxilares y mandibulares.

- "Elevación del seno maxilar".

REIVINDICACIONES

1. Síntesis de un gel inyectable a base de ácido hialurónico en el que la formulación de un gel bifásico consiste en la mezcla de ácido hialurónico de 1 millón de daltons con ácido hialurónico de 2 millones de daltons y de hidroxiapatita con una solución constituida por BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), NaOH y agua como agente de solubilidad en un mezclador a una temperatura entre 20° y 25° C durante aproximadamente 60 minutos a una velocidad de alrededor de 30 rpm y, después de calentar la masa mezclada durante aproximadamente 3 horas hasta 45 a 50° C con mezclado cada 30 minutos, añadiéndose ácido clorhídrico para detener la reacción y ajustar el pH, y después el polímero producido se tritura mecánicamente para obtener partículas de aproximadamente, de 100 a 200 micrómetro y finalmente efectuar purificación mediante diálisis, y en el que la formulación del gel monofásico se obtiene mezclando ácido hialurónico de 1 millón de daltons con ácido hialurónico de 2 millones de daltons con una solución constituida por BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), NaOH y agua como agente de solubilidad en un mezclador a una temperatura entre 20° y 25° C, mezclando todo juntos durante aproximadamente 15 horas a una velocidad de alrededor de 30 rpm y añadiendo ácido clorhídrico para detener la reacción y ajustar el pH y finalmente llevar a cabo una purificación por diálisis y en el que se mezcla en las siguientes proporciones:
 - = del 50 al 70% de solución de ácido hialurónico bifásico y del 50 al 30% de solución de ácido hialurónico monofásico para productos de reemplazo óseo;
 - = del 5 al 20% de solución de ácido hialurónico bifásico y del 80 al 95% de solución de ácido hialurónico monofásico para productos de crecimiento de tejido y en la que la preparación se mezcla con:
 - = una solución gelatinosa que consiste en agua y ácido hialurónico libre de 500 kilo-daltons preparada por separado al 10% del peso final,
 - = un inhibidor de hialuronidasa micro-encapsulado (ácido ascórbico 6-hexadecanoato),
 - = lidocaína con homogeneización final.
2. Gel inyectable a base de basado en ácido hialurónico producido por el procedimiento de la reivindicación 1.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 2004092222 A [0009]
- WO 0206350 A [0011]
- US 5827937 A [0013]
- US 7385052 B [0014]
- WO 2006020994 A [0015]
- WO 2005051446 A [0016]
- US 20070196426 A [0018]
- US 20100041788 A1 [0019]

10