

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 981**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2014 PCT/EP2014/002628**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15043757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2014 E 14777521 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3049055**

54 Título: **Método para obtener un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico que contiene lidocaína añadida en forma de polvo, y un agente alcalino, esterilizado con calor**

30 Prioridad:

27.09.2013 FR 1359338

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

23.05.2018

73 Titular/es:

**ANTEIS S.A. (100.0%)
Rue Veyrot 11
1217 Meyrin - Geneva, CH**

72 Inventor/es:

GAVARD, SAMUEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 668 981 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

Método para obtener un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico que contiene lidocaína añadida en forma de polvo, y un agente alcalino, esterilizado con calor

5 La presente invención se refiere a un método para obtener un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico que contiene lidocaína y un agente alcalino, esterilizado con calor. El uso de hidrogeles inyectables basados en ácido hialurónico es común para separar, reemplazar o llenar un tejido biológico, o aumentar el volumen de dicho tejido, y también para suplementar o reemplazar un fluido biológico.

Así pues, los productos viscoelásticos basados en ácido hialurónico se utilizan en muchas aplicaciones terapéuticas y en el campo dermato-cosmético.

10 Por ejemplo, estos productos basados en ácido hialurónico reticulado o no reticulado se utilizan:

- en reumatología, como agente de reemplazo, un suplemento temporal para el líquido sinovial,
- en urología/ginecología, como agente que permite un aumento del volumen del esfínter o de la uretra,
- en oftalmología, como coadyuvante para la cirugía de cataratas o para el tratamiento de glaucomas,
- en farmacia, como gel para liberar sustancias activas,
- 15 - en cirugía, para la reconstrucción ósea, el aumento de volumen de las cuerdas vocales, o para la preparación de tejidos quirúrgicos,
- en dermatocósméticos, para rellenar arrugas, ocultar cicatrices o aumentar el volumen de los labios.

20 La concentración de ácido hialurónico y las propiedades de flujo de un hidrogel son propiedades esenciales para un producto inyectable basado en ácido hialurónico. En su mayor parte estas propiedades condicionan la estructura de este producto y por tanto su aplicación y su rendimiento. Por ello, el módulo de elasticidad (G') y el módulo de viscosidad (G'') son características importantes para un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico, como se indica en la publicación de Sundaram H. et al., Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxyapatite and hyaluronic acid, Dermatologic Surgery, 2010, 36 (S3), 1859 - 1865.

25 La lidocaína es un anestésico local utilizado actualmente en el campo estético y médico. Esta molécula se ha utilizado principalmente durante muchos años en productos con fines estéticos, como los productos para rellenar arrugas, con el fin de paliar el dolor durante o después de la inyección. Por ejemplo, los productos Zyderm®/Zyplast® basados en colágeno y en 0.3% de lidocaína han sido comercializados durante más de 20 años.

30 Recientemente, la lidocaína fue introducida en nuevas formulaciones basadas en ácido hialurónico utilizado en dermatocósmética para rellenar arrugas y restaurar volúmenes (casos de los productos Juvederm® Ultra 2/3/4, Prevelle® Silk/15 Shape, Elevess®,...). Por ejemplo, Ballin et al. (Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2013:6, 183 – 189) informan acerca de la eficacia, la seguridad y la fiabilidad a largo plazo del Juvederm® XC con 0,3% de lidocaína. Además, el documento WO 2010/052430 describe una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico o una de sus sales, uno o más polioles (p. ej. glicerol) y lidocaína, que es adecuada para ser usada en
35 aplicaciones cosméticas o terapéuticas.

En todos estos productos, la presencia de lidocaína no cuestiona la función conocida de estos dispositivos médicos, que es rellenar las depresiones de la piel. La lidocaína, por su actividad anestésica, permite mejorar la comodidad del paciente limitando el dolor durante y después de la inyección del producto.

40 Es interesante puntualizar que muchos profesionales no usan geles a base de ácido hialurónico que contengan lidocaína (por ejemplo, cuando la presencia de lidocaína es una contraindicación en pacientes con sensibilidad conocida a este compuesto), o consideran que no necesitan esta acción anestésica, ya que utilizan otros medios para controlar el dolor, como la anestesia del nervio troncular, el uso de una técnica o dispositivo de inyección menos traumática, o incluso el uso de un producto anestésico para aplicación tópica.

45 Sin embargo, en el momento actual, los productos para rellenar arrugas y restaurar volúmenes basados en ácido hialurónico puestos a disposición de los profesionales no proporcionan la posibilidad de considerar la lidocaína como una opción, ya que no proporcionan a los profesionales la posibilidad de elegir un producto determinado con o sin lidocaína. Para un producto dado, se hace referencia a geles con o sin lidocaína que tienen una concentración de ácido hialurónico sustancialmente igual y propiedades de flujo (equivalentes) y que permiten así a los profesionales tener las mismas aplicaciones clínicas y rendimiento durante la inyección y en la post-inyección para la versión con y
50 sin lidocaína (excepto por los beneficiosos efectos sobre el dolor inducidos por la presencia de lidocaína). De hecho, una gran cantidad de estos productos en el mercado solo existe en una versión con lidocaína (caso de los productos Juvederm® Ultra 2/3/4, Prevelle® y Elevess®).

Esta situación induce principalmente a muchos profesionales a incorporar la propia lidocaína en productos comerciales que no contienen ninguna, con el fin de poder tratar a sus pacientes con los productos inyectables que desean teniendo al mismo tiempo los efectos beneficiosos del anestésico. Para el profesional, esto supone mezclar el gel basado en ácido hialurónico inyectable con una solución de lidocaína (por ejemplo, Xylocaine® inyectable) justo antes de su inyección en el paciente, lo que principalmente induce la dilución del hidrogel (disminución de la concentración de ácido hialurónico) y una modificación sustancial de las propiedades de flujo del producto comercial.

Para productos comerciales basados en ácido hialurónico que contienen lidocaína (un anestésico incorporado durante la preparación del producto), la técnica anterior enseña métodos que permiten la introducción de lidocaína en forma de una solución acuosa en un gel basado en ácido hialurónico.

Sin embargo, estos métodos no son totalmente satisfactorios ya que también conducen a una dilución del hidrogel inyectable y a unas propiedades de flujo modificadas significativamente. En particular se observa un aumento de la elasticidad (aumento del valor del módulo de elasticidad G') y un aumento en la naturaleza elástica (disminución de la relación G''/G') del hidrogel, que puede no ser deseable dependiendo de las condiciones que se tratan (por ejemplo, un producto inyectable demasiado elástico, es decir, que tenga un módulo G' demasiado alto y/o una relación G''/G' demasiado baja), puede dar lugar a zonas que el paciente siente como duras y/o incómodas, o incluso dolorosas.

El objetivo de la presente invención es por tanto proponer un método para preparar un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico, o una de sus sales, y en lidocaína, incorporando lidocaína y un agente alcalino en un gel de ácido hialurónico sin modificaciones significativas de las propiedades esenciales del producto, que son la concentración de ácido hialurónico y las propiedades de flujo de viscoelasticidad, es decir, los valores de los módulos G' y G'' del hidrogel pertinente.

Con este fin, el método para preparar un hidrogel inyectable (y por tanto estéril) basado en ácido hialurónico reticulado, o una de sus sales, y en lidocaína, de acuerdo con la presente invención, comprende los pasos sucesivos siguientes:

- i) preparar un gel a base de ácido hialurónico reticulado o una de sus sales,
- ii) añadir clorhidrato de lidocaína en forma de polvo o de solución en dicho gel, y luego mezclar,
- iii) ajustar el pH en un valor entre 6,5 y 7,6 añadiendo un agente alcalino a la mezcla de gel y clorhidrato de lidocaína, y homogeneizar toda la mezcla, proporcionando la posibilidad de obtener un hidrogel que no contiene partículas de lidocaína sólidas en suspensión,
- iv) esterilizar el hidrogel con calor.

Este método según la invención difiere, en particular, en el tiempo y en la forma (sólido/líquido) de adición de la lidocaína.

Tal método para añadir clorhidrato de lidocaína, particularmente en forma sólida (polvo), asociada con la adición de un agente alcalino, da sorprendentemente la posibilidad, a partir de un gel de ácido hialurónico reticulado dado, de obtener una concentración de ácido hialurónico y propiedades de flujo G' y G'' de este gel que incluye el hidrocloreto de lidocaína, equivalentes a las del mismo gel sin clorhidrato de lidocaína.

Con este método es por tanto posible no modificar las propiedades fundamentales que condicionan el comportamiento de dicho gel.

El método de preparación de acuerdo con la invención implica un gel a base de ácido hialurónico o de una sal de ácido hialurónico preferiblemente preparado y reticulado de acuerdo con las técnicas descritas en la técnica anterior. Cabe mencionar, por ejemplo, los geles reticulados según el documento WO 2005/085329 y los geles reticulados e injertados según el documento WO 2005/012364.

De acuerdo con una realización particular de la invención, la reticulación se realiza mediante moléculas bi- o poli-funcionales seleccionadas por ejemplo de epóxidos, epihalohidríns y divinilsulfona, que actúan sobre el ácido hialurónico o una de sus sales, no reticulado o ya reticulado, con o sin uno o varios polisacáridos más, de origen natural. Ventajosamente, la reticulación se lleva a cabo con butanodiol diglicidil éter.

El grado de reticulación de un hidrogel basado en ácido hialurónico o en una de sus sales se define como la relación en masa, expresada como porcentaje, de la masa del agente de reticulación a la masa de ácido hialurónico o una de sus sales, introducido en la mezcla de reacción durante la preparación del producto.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el grado de reticulación del hidrogel según la invención está entre 0,1% y 25%, preferiblemente entre 0,5 % y 15% y ventajosamente entre 1,5% y 14%.

De acuerdo con una realización particular de la invención, el gel puede contener también otros polímeros biocompatibles (como polisacáridos de origen natural) y/o otras sustancias activas o no activas que tienen un efecto positivo en el cuerpo o en el gel.

- 5 Entre las sales preferidas de ácido hialurónico dentro de la invención, se mencionarán las sales de ácido hialurónico con un catión, particularmente un catión mono- o di-valente seleccionado entre sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso y/o zinc. Las sales de sodio son las más preferidas en particular.

En el método según la invención, la concentración de ácido hialurónico o de una de sus sales obtenidas en la etapa i) puede estar entre 1 mg/ml y 50 mg/ml, preferiblemente entre 4 y 14 mg/ml, aún más preferiblemente entre 14 y 35 mg/ml.

- 10 La masa molecular del ácido hialurónico o de una de sus sales usadas para preparar el hidrogel está entre 1.000 Da y 10×10^6 Da, preferiblemente entre 2×10^5 Da y 5×10^6 Da, aún más preferiblemente entre 5×10^5 Da y 4×10^6 Da.

- 15 El orden de adición de los constituyentes al gel basado en ácido hialurónico es importante: es necesario introducir el clorhidrato de lidocaína en el gel y proceder al mezclado antes de añadir el agente alcalino con el fin de ajustar el pH a los valores mencionados anteriormente (paso iii). Si no es así, una porción del clorhidrato de lidocaína agregado (agregado en forma de polvo o como una solución con algunas partículas de clorhidrato de lidocaína sin disolver) permanece en forma de partículas sólidas, que no se disuelven. No es posible entonces obtener un gel translúcido, es decir, sin ninguna partícula de lidocaína visible a simple vista (partículas suspendidas en el gel), como se requiere generalmente para un gran número de aplicaciones tales como, por ejemplo, aplicaciones en el campo dermatocósmético.

- 20 La concentración de clorhidrato de lidocaína en el gel está ventajosamente entre 0,1 y 50 mg/ml, preferiblemente entre 1 y 30 mg/ml, aún más preferiblemente entre 2 y 20 mg/ml.

El agente alcalino puede introducirse en el gel en forma sólida o en forma de un líquido puro o diluido. En el caso de un líquido diluido, el agente alcalino se añade ventajosamente en forma de una solución acuosa, suficientemente concentrada como para no provocar una dilución del gel de ácido hialurónico.

- 25 La cantidad de agente alcalino introducido en el gel depende particularmente del tipo de agente alcalino seleccionado, de la concentración de clorhidrato de lidocaína en el gel, del pH del gel antes de añadir el clorhidrato de lidocaína, de las características del gel tales como la concentración de ácido hialurónico, y de las propiedades de flujo G' y G'' deseadas para los productos finales esterilizados con calor. Un experto en la técnica podrá seleccionar una cantidad de agente alcalino adecuada para satisfacer las necesidades de la formulación que se está desarrollando.
- 30

El agente alcalino se selecciona preferiblemente entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o bicarbonato de sodio; ventajosamente, el agente alcalino seleccionado es hidróxido de sodio.

- 35 El gel con lidocaína de acuerdo con la invención tiene una concentración de ácido hialurónico o de una de sus sales equivalente a la del gel que no contiene nada de lidocaína. Por tanto, para que sea considerado como un equivalente en términos de concentración de ácido hialurónico, el gel de acuerdo con la invención, que se ha diluido ligeramente debido a la adición del agente alcalino (si se ha añadido como solución), no debe tener un porcentaje de dilución superior al 2,5%, para que pueda considerarse equivalente al gel correspondiente que no contiene nada de lidocaína. El porcentaje de dilución del gel se define de la siguiente forma:

Sea V1 = Volumen de la solución alcalina añadida,

- 40 Sea V2 = Volumen del gel después de añadir clorhidrato de lidocaína y antes de añadir la solución alcalina.

$$\text{Porcentaje de dilución} = V1 * 100 / (V1 + V2).$$

Este porcentaje de dilución del gel después de la adición del agente alcalino es ventajosamente menor o igual a 2,5%, preferiblemente menor o igual a 1,5%, aún más preferiblemente menor o igual a 1%.

- 45 Ventajosamente, el pH del hidrogel, antes y después de la esterilización, está entre 6,5 y 7,6, preferiblemente entre 6,9 y 7,5, aún más preferiblemente entre 7,0 y 7,4, aún más preferiblemente entre 7,1 y 7,3.

- 50 La esterilización del gel se lleva a cabo con calor, preferiblemente con calor húmedo. Un experto en la técnica sabrá cómo seleccionar un ciclo de esterilización térmica (temperatura y duración del ciclo de esterilización) adecuado para esterilizar su producto. Por ejemplo, la esterilización con calor húmedo puede llevarse a cabo a 131°C durante 1 a 2 minutos, a 130°C durante 3 minutos, a 125°C durante 7 minutos, a 121°C durante 20 minutos, a 121°C durante 10 minutos o a 100°C durante 2 horas.

También se describe en el presente texto un hidrogel inyectable estéril basado en ácido hialurónico o en una de sus sales, en clorhidrato de lidocaína y en un agente alcalino, preparado por el método descrito anteriormente, que tiene propiedades de flujo (en particular los módulos G' y G'') que corresponden sustancialmente a los del mismo hidrogel

que no contiene nada de clorhidrato de lidocaína. De hecho, sorprendentemente, un gel basado en ácido hialurónico, en clorhidrato de lidocaína y en un agente alcalino, obtenido como se describe en el presente texto, tiene una concentración de ácido hialurónico y una reología (y por lo tanto, una estructura de gel) equivalente al gel sin clorhidrato de lidocaína. Más prácticamente, el hidrogel preparado de acuerdo con el método descrito anteriormente tiene un porcentaje de dilución que no excede del 2,5%, preferiblemente menor o igual a 1,5%, aún más preferiblemente menor o igual al 1%, en relación con el mismo hidrogel sin clorhidrato de lidocaína.

El hidrogel inyectable de acuerdo con la invención puede usarse en el campo estético (dermatocosmético) o en el campo terapéutico, más en particular para rellenar o reemplazar tejidos biológicos o además para separar, reemplazar o rellenar un tejido biológico o separar el volumen de dicho tejido, o adicionalmente para suplementar o reemplazar un fluido biológico. Por tanto se puede utilizar, por ejemplo, para rellenar arrugas, remodelar el rostro o el cuerpo, o aumentar el volumen de los labios.

De acuerdo con otra alternativa, el hidrogel inyectable se puede usar en el tratamiento para rehidratar la piel mediante mesoterapia.

El hidrogel de la presente invención también puede usarse en muchas aplicaciones terapéuticas tales como, por ejemplo:

- en reumatología, como agente de reemplazo, como suplemento temporal para líquido sinovial;
- en urología/ginecología, como un agente que permite un aumento en el volumen del esfínter o de la uretra;
- en oftalmología, como coadyuvante para cirugía de cataratas o para el tratamiento de glaucomas;
- en farmacia, como gel para liberar sustancias activas;
- en cirugía, para la reconstrucción ósea, aumentar el volumen de las cuerdas vocales o para preparar los tejidos quirúrgicos;
- en dermato-cosmética, para rellenar arrugas, ocultar cicatrices o aumentar el volumen de los labios.

Para la totalidad de las indicaciones mencionadas anteriormente, la presencia de lidocaína en el hidrogel permite lograr una mejora en la comodidad del paciente durante la inyección y después de la inyección.

La invención es del mayor interés para productos inyectables basados en ácido hialurónico, esterilizados con calor, conformes con los ya comercializados, y que requieren la incorporación de lidocaína en sus composiciones para atenuar el dolor durante y después de la inyección. El método según la invención proporciona así la posibilidad de proponer comercialmente productos con lidocaína, equivalentes a los que no contienen lidocaína, en términos de concentración de ácido hialurónico y de propiedades de flujo (particularmente los módulos G' y G''), y por tanto sin modificar la estructura de los geles ni, en consecuencia, el rendimiento de estos productos.

El método de acuerdo con la invención con la adición de la lidocaína en forma de polvo, ofrece la posibilidad de variar la concentración de anestésico sin modificar la concentración de ácido hialurónico, siendo capaz el agente alcalino de introducirse en una forma más concentrada sin modificar las propiedades de flujo de dicho hidrogel.

El profesional puede tener entonces una paleta de geles basados en la misma concentración de ácido hialurónico: sin anestésico por una parte y con diferentes concentraciones de anestésico tales como lidocaína de acuerdo con el uso deseado, por la otra.

Ejemplos.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no son limitantes en modo alguno.

Las formulaciones preparadas son geles basados en hialuronato de sodio reticulado (NaHA) en una solución acuosa tamponada (composición: NaCl: 8,0 g/Na₂HPO₄ 12 H₂O: 2,4 g / NaH₂PO₄, 2 H₂O: 0,5 g/litro de agua para una preparación inyectable), que contiene o no clorhidrato de lidocaína y un agente alcalino.

El hialuronato sódico utilizado para preparar estos geles tiene una masa molecular igual a 2,5 x 10⁶ Da o 3,1 x 10⁶ Da. El agente de reticulación utilizado es butanodiol diglicidil éter (BDDE) y la definición del grado de reticulación utilizado es: masa (BDDE) / masa (NaHA seco).

La incorporación en el gel del clorhidrato de lidocaína en forma de polvo se lleva a cabo añadiendo al gel la cantidad requerida de compuesto (% expresado en masa) y mezclando con una espátula durante 5 minutos (por 50 g de gel).

La incorporación en el gel del agente alcalino se lleva a cabo añadiendo la cantidad requerida del compuesto pertinente (% expresado en masa) en forma de solución acuosa alcalina en el gel y mezclándolo con una espátula durante 5 minutos (para 50 g de gel).

Los geles preparados se introducen en jeringas de vidrio y luego se esterilizan en calor húmedo durante 20 minutos a una temperatura de 121°C o durante 2 minutos a una temperatura de 131°C.

5 El reómetro utilizado para llevar a cabo las caracterizaciones reológicas (en un modo dinámico) es un AR2000 (TA Instruments) con una geometría plana de 40 mm, un espacio de aire de 1.000 µm y una temperatura de análisis de 25°C.

Ejemplo 1: Demostración por reología de la diferencia estructural después de la esterilización en calor húmedo entre geles basados en ácido hialurónico con y sin clorhidrato de lidocaína y con clorhidrato de lidocaína e hidróxido de sodio.

Sea A un gel basado en NaHA reticulado.

10 Este gel se obtiene hidratando hialuronato de sodio con una masa molecular de $2,5 \times 10^6$ Da en una solución acuosa de soda de hidróxido de sodio al 1% en masa, añadiendo el agente de entrecruzamiento BDDE para obtener un grado de reticulación del 9%, reticulando durante 2 horas a 50°C y dializando el gel durante 24 horas (celulosa regenerada, límite de separación: Masa molar = 60 kDa). El gel así obtenido tiene una concentración de hialuronato sódico de 22,5 mg/ml y un pH de 7,07.

15 Después de mezclar durante 10 minutos con una espátula, el gel A así obtenido se divide en tres fracciones de la misma masa (50 g).

Sea B la fracción N° 1. A esta fracción se añade 0,3% de clorhidrato de lidocaína en forma de polvo. El gel se mezcla con una espátula durante 5 minutos. El pH es entonces 6,81.

20 Sea C la fracción N° 2. A esta fracción se añade 0,3% de clorhidrato de lidocaína en forma de polvo y se mezcla con una espátula durante 5 minutos. A continuación, se añaden 275 µl de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1% en masa y se mezcla con una espátula durante 5 minutos. El pH es entonces igual a 7,27.

Sea D la fracción N° 3. El gel se mezcla con la espátula durante 10 minutos. Se mide un pH igual a 7,07.

Los geles preparados se introducen en una jeringa de vidrio y luego se esterilizan con calor (121°C, 20 min).

Sean B, C y D los geles procedentes de las fracciones B, C y D, respectivamente.

25 Se realiza una medición reológica (barrido de frecuencia de 0,01 a 100 Hz) para cada uno de los geles B, C y D.

Se lleva a cabo una comparación de los valores de G' (módulo de elasticidad), G'' (módulo de viscosidad) y $\text{tg } \delta = G''/G'$ a 1 Hz; los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Formulación	G' (1 Hz) (Pa)	G'' (1 Hz) (Pa)	$\text{tg } \delta$ (1 Hz)
Gel B	83	37	0,446
Gel C (según la invención)	69	38	0,550
Gel D (ref.)	68	37	0,544

30 Los geles C (de acuerdo con la invención) y D (gel de referencia sin lidocaína) tienen propiedades reológicas (de flujo) equivalentes, a diferencia de los geles con lidocaína del estado actual de la técnica.

El gel B con lidocaína sola tiene propiedades de flujo diferentes (G' es más alto, $\text{tg } \delta$ es menor) que los geles C y D. Su comportamiento en los tejidos durante y después de la inyección es por tanto diferente al gel D de referencia sin lidocaína.

35 Los geles C y D tienen concentraciones de hialuronato sódico equivalentes (el gel C solo se ha sometido a una dilución insignificante (del orden del 0,5%) a causa de la adición de la solución de hidróxido sódico).

Ejemplo 2: Demostración mediante reología de la diferencia estructural después de la esterilización en calor húmedo entre geles a base de ácido hialurónico con y sin clorhidrato de lidocaína y con clorhidrato de lidocaína e hidróxido de sodio.

40 Sea E un gel basado en NaHA reticulado.

Este gel se obtiene por hidratación de hialuronato de sodio de masa molecular $2,5 \times 10^6$ Da en una solución de hidróxido de sodio al 1% en masa, añadiendo el agente de entrecruzamiento BDDE con el fin de obtener un grado

de reticulación del 11%, mediante reticulación durante 2 horas a 50°C y dializando el gel durante 24 horas (celulosa regenerada, límite de separación: masa molar = 60 kDa). El gel así obtenido tiene una concentración de hialuronato sódico de 22,7 mg/ml y un pH de 7,12.

5 Después de mezclar durante 10 minutos con una espátula, el gel E así obtenido se divide en tres fracciones de la misma masa (50 g).

Sea F la fracción N° 1. A esta fracción se añade 0,3% de clorhidrato de lidocaína en forma de polvo. El gel se mezcla con una espátula durante 5 minutos. El pH es entonces igual a 6,79.

10 Sea G la fracción N° 2. A esta fracción se añade 0,3% de clorhidrato de lidocaína en forma de polvo y luego se mezcla con la espátula durante 5 minutos. A continuación se añaden 138 µl de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 2% en masa y se mezclan con una espátula durante 5 minutos. El pH es 7,25.

Sea H la fracción N° 3. El gel se mezcla con una espátula durante 10 minutos. Se mide un pH igual a 7,12.

Los geles preparados se introducen en jeringas de vidrio y luego se esterilizan con calor (121°C, 20 min). Sean F, G y H los geles que proceden de las fracciones F, G y H, respectivamente.

15 Se lleva a cabo una medida reológica (barrido de frecuencia - de 0,01 a 100 Hz) para cada uno de los geles F, G y H.

Se lleva a cabo una comparación de los valores de G' (= módulo de elasticidad), G'' (= módulo de viscosidad) y $\text{tg } \delta$ = G''/G' a 1 Hz, y los resultados se agrupan en la Tabla 2 que sigue.

Tabla 2

Formulación	G' (1 Hz) (Pa)	G'' (1 Hz) (Pa)	$\text{tg } \delta$ (1 Hz)
Gel F	128	62	0,484
Gel G (según la invención)	90	57	0,633
Gel H (ref.)	88	55	0,625

20 Se observa que los geles G (de acuerdo con la invención) y H (gel de referencia sin lidocaína) tienen propiedades de flujo equivalentes.

El gel F con lidocaína, solo, tiene propiedades de flujo diferentes (G' es más alto, $\text{tg } \delta$ es menor) en comparación con los geles G y H. Su comportamiento en los tejidos durante y después de la inyección es por tanto diferente de la del gel H de referencia sin lidocaína.

25 Los geles G y H tienen concentraciones equivalentes de hialuronato sódico (el gel G ha experimentado una dilución insignificante (del orden del 0,3%) a causa de la adición de la solución de hidróxido de sodio).

Ejemplo comparativo 3: Dilución del gel preparado de acuerdo con la técnica anterior.

Se prepara un gel de acuerdo con el método de preparación descrito en la solicitud de patente WO 2010/015901, de acuerdo con el cual se añade lidocaína como una solución acuosa.

30 A 50 ml del gel E del Ejemplo 2, que tiene un pH igual a 7,12, se añaden 32 µl de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1% en masa y luego se mezclan con una espátula durante 5 minutos. Se mide un pH igual a 7,22.

35 También se prepara una solución acuosa de clorhidrato de lidocaína. Para ello se introduce 1 g de clorhidrato de lidocaína en 10 ml de agua para una preparación inyectable, y esta solución se filtra en un filtro de 0,2 µm. Se observa que esta concentración de clorhidrato de lidocaína en la solución está próxima a la saturación, ya que si se añade más clorhidrato de lidocaína a la solución resulta imposible disolver este suplemento adicional de clorhidrato de lidocaína.

A continuación se introducen 1,72 ml de la solución de clorhidrato de lidocaína preparada de antemano en 50 ml de gel y luego se mezcla con una espátula durante 5 minutos (lo que implica un aumento del volumen del gel del orden del 3,4%).

40 El gel obtenido se introduce en jeringas de vidrio y luego se esteriliza en calor húmedo (121°C, 20 minutos). Se observa que el gel es transparente, sin ninguna partícula apreciable a simple vista.

El método de preparación descrito en la solicitud de patente WO 2010/015901 sí que proporciona, por tanto, la posibilidad de obtener un gel basado en ácido hialurónico reticulado y en lidocaína. Sin embargo, este método

implica la adición de una solución de clorhidrato de lidocaína que genera un aumento significativamente mayor del volumen del gel que el inducido por la presente invención que, en sí mismo, no requiere la adición de clorhidrato de lidocaína como solución, sino realmente como polvo.

Ejemplo comparativo 4: Presencia de partículas blancas en el gel.

- 5 A 50 ml del gel E del Ejemplo 2, que tiene un pH igual a 7,12, se añaden 32 de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 1% en masa y luego se mezclan con una espátula durante 5 minutos. Se mide un pH igual a 7,22.

A continuación se añade 0,3% de clorhidrato de lidocaína y se mezcla con la espátula durante 5 minutos. Se observa que, a diferencia del método de preparación de acuerdo con la presente invención, el hecho de añadir el clorhidrato de lidocaína en forma de polvo después de haber ajustado el pH a aproximadamente 7,2, da lugar a la presencia de partículas blancas de lidocaína en la mezcla, partículas que ya no pueden disolverse en el gel. Esto muestra también la importancia del orden de introducción de los compuestos en el gel de ácido hialurónico.

Ejemplo 5: Estabilidad del gel según la invención - comparación con un gel estable de la técnica anterior.

Se prepara un gel basado en NaHA reticulado mediante la hidratación de hialuronato de sodio con una masa molecular de $3,1 \times 10^6$ Da en una solución de hidróxido de sodio al 1% en masa, mediante la adición del agente de reticulación BDDE, para obtener un grado de reticulación de 9,2%, mediante reticulación durante 2 horas a 50°C y realizando diálisis durante 24 horas (celulosa regenerada, límite de separación: masa molar = 60 kDa). El gel así obtenido tiene una concentración de hialuronato sódico de 24,9 mg/ml y un pH de 7,08.

A continuación se añade un 0,3% de clorhidrato de lidocaína y el gel se mezcla con una espátula durante 5 minutos. El pH medido es 6,77.

- 20 Finalmente, se añaden 144 µl de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 2% en masa y se mezclan con una espátula durante 5 minutos. El pH final es 7,26.

El gel así preparado se introduce en jeringas de vidrio y después se esteriliza con calor (131°C, 2 minutos).

Sea X el gel obtenido. El gel X tiene un aspecto homogéneo y es transparente, no contiene partículas visibles a simple vista.

- 25 Se miden el pH y la osmolaridad del gel X. Se obtiene:

- pH = 7,23 a la temperatura de 23°C
- osmolaridad = 316 mOsm/kg.

La concentración de clorhidrato de lidocaína del gel X se ensaya mediante HPLC en tres jeringas diferentes con el fin de confirmar la homogeneidad del ingrediente activo en el gel. Se mide el valor promedio de $0,29 \pm 0,01$ mg/ml para las tres jeringas ensayadas.

Se miden las propiedades reológicas del gel X (barrido de frecuencia - de 0,01 a 100 Hz) que se agrupan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Formulación	G' (1 Hz) (Pa)	G'' (1 Hz) (Pa)	tg δ (1 Hz)
Gel X	152	56	0,37

- 35 La estabilidad a lo largo del tiempo del gel X se comparó luego con un producto con lidocaína de la técnica anterior considerado como estable.

El producto comparativo es Juvederm® Ultra 3, un producto comercial basado en NaHA reticulado (25 mg/ml) y en lidocaína (3 mg/ml, es decir, 0,3% en masa), obtenido con un método de elaboración (WO 2010/015901) diferente al de la presente invención.

- 40 La estabilidad de ambos productos a lo largo del tiempo se evalúa mediante reología de $t = 0$, a $t = 3$ meses y a $t = 6$ meses, manteniendo los productos a una temperatura de almacenamiento de 40°C. Se obtienen los siguientes valores de G' (= módulo de elasticidad) a 1 Hz, agrupados en la Tabla 4 que sigue:

Tabla 4

	Gel X	Producto comparativo Juvederm® Ultra 3
G' (1 Hz) a t = 0	152 Pa	158 Pa
G' (1 Hz) a t = 3 meses a 40°C	107 Pa	114 Pa
G' (1 Hz) a t = 6 meses a 40°C	93 Pa	93 Pa

5 Ambos productos, Gel X y Juvederm® Ultra 3, tienen cambios equivalentes de su reología dependientes del tiempo. El método de acuerdo con la invención conduce por tanto a un hidrogel de ácido hialurónico que tiene una degradación equivalente desde el punto de vista reológico a la de los geles de la técnica anterior, considerados estables a lo largo del tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener un hidrogel inyectable basado en ácido hialurónico reticulado, o una de sus sales, y en lidocaína, que comprende los pasos sucesivos siguientes:
 - i) preparar un gel basado en ácido hialurónico reticulado o una de sus sales,
 - 5 ii) añadir a dicho gel clorhidrato de lidocaína en forma de polvo y luego mezclar,
 - iii) ajustar el pH en un valor entre 6,5 y 7,6 añadiendo un agente alcalino a dicha mezcla de gel y clorhidrato de lidocaína, y homogeneizar toda la mezcla, para obtener un hidrogel que no contiene ninguna partícula de lidocaína sólida en suspensión, y
 - iv) esterilizar el hidrogel con calor.
- 10 2. El método según la reivindicación 1, en el que la concentración de ácido hialurónico o una de sus sales obtenidas en la etapa i) está entre 1 mg/ml y 50 mg/ml.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en el que la masa molecular del ácido hialurónico o una de sus sales usadas para preparar el hidrogel está entre 1.000 Da y 10×10^6 Da.
- 15 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el ácido hialurónico o una de sus sales es reticulado por moléculas bi- o poli-funcionales elegidas entre epóxidos, epihalohidrinas y divinilsulfona.
5. El método según la reivindicación 4, en el que el ácido hialurónico o una de sus sales es reticulado de acuerdo con un grado de reticulación de entre 0,1% y 25%.
6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración de clorhidrato de lidocaína en el gel está entre 0,1 y 50 mg/ml.
- 20 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agente alcalino se elige entre bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.
8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el porcentaje de dilución del gel, después de la adición del agente alcalino, es menor o igual que 2,5%.
- 25 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el pH del hidrogel antes y después de la esterilización está entre 6,5 y 7,6.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la esterilización del hidrogel se lleva a cabo en calor húmedo.