(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 705 231**

(51) Int. Cl.:

C08B 37/08	(2006.01)
C08L 5/08	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01)
A61K 31/728	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61L 27/52	(2006.01)
C08J 3/075	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
C08J 3/24	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013** **PCT/EP2013/001782**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013** **WO13185934**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013** **E 13731292 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018** **EP 2861626**

(54) Título: **Método para preparar una composición basada en ácido hialurónico**

(30) Prioridad:

15.06.2012 US 201261660269 P
04.07.2012 EP 12004962
26.02.2013 EP 13000961

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2019

(73) Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

(72) Inventor/es:

BARG, HEIKO;
FRIEDRICH, JOSEF;
LIEBETRAU, WOLFGANG;
VOIGTS, ROBERT, G. y
LIGMAN, TIM, STEPHEN

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 705 231 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 preparar una composición basada en ácido hialurónico

Campo de la invención

La invención se refiere a un método para preparar una composición, tal como un gel, basado en un polisacárido, tal como ácido hialurónico.

Antecedentes de la invención

Se conoce el uso de geles tales como hidrogeles basados en polisacáridos y agua como materiales de relleno dermatológicos. Dichos geles se preparan generalmente por métodos que comprenden la reticulación química de los polisacáridos respectivos en un medio acuoso. Los polisacáridos adecuados son, por ejemplo, los basados en ácido hialurónico, ya que están presentes en composiciones idénticas o similares en cada organismo vivo. Por ejemplo, el ácido hialurónico es un componente importante de la piel, donde participa en la reparación de tejidos. Por lo tanto, produce un mínimo de efectos secundarios y permite una aplicación segura.

El documento de patente EP 1 818 344 se refiere a un procedimiento para preparar un gel de ácido hialurónico reticulado, que comprende agitar y mezclar una mezcla que contiene 10 % p/v o más de ácido hialurónico, un agente reticulante, y agua en condiciones ácidas o alcalinas.

El documento de patente EP 2 054 039 (documento de patente WO 2008/018796) se refiere a una composición de hidrogel viscoelástico que comprende primeras micropartículas y segundas micropartículas capaces de interactuar entre sí mediante interacciones estereocomplejadas, en donde dichas primeras micropartículas comprenden un primer polímero hidrófilo reticulado, comprendiendo dichas primeras micropartículas injertos externos de primeros oligómeros o cooligómeros que comprenden una primera región quiral, comprendiendo dicha primera región quiral primeros monómeros quirales, y en donde dichas segundas micropartículas comprenden un segundo polímero hidrófilo reticulado, comprendiendo dichas segundas micropartículas injertos externos de segundos oligómeros u oligómeros que comprenden una segunda región quiral, comprendiendo dicha segunda región quiral segundos monómeros quirales, teniendo dichos segundos monómeros quirales una quiralidad que es opuesta a la quiralidad de dichos primeros monómeros quirales, en donde dicha primera región quiral y dicha segunda región quiral interactúan entre sí de manera no covalente. El polímero hidrófilo puede ser ácido hialurónico.

El documento de patente EP 2 178 923 (documento de patente WO 2009/018076) se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido hialurónico reticulado, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto ácido hialurónico con un agente de reticulación basado en polietilenglicol.

El documento de patente WO 2011/119468 se refiere a un hidrogel para el aumento de tejidos blandos que comprende un polímero biocompatible reticulado que tiene restos reticulados de longitud cero y, opcionalmente, al menos otro ingrediente activo incorporado en dicho polímero biocompatible reticulado.

El documento de patente EP 2 152 329 (documento de patente WO 2008/068297) se refiere a un implante que se puede inyectar por vía subcutánea o intradérmica en forma de un hidrogel monofásico que comprende un gel compuesto de ácido hialurónico reticulado y una de sus sales fisiológicamente aceptables.

El documento de patente EP 2 170 961 (documento de patente WO 2009/021526) se refiere a una dispersión de ácido hialurónico para su uso en medicina estética y ortopedia, en la que la fase dispersa comprende partículas hechas a partir de ácido hialurónico reticulado, y la fase continua comprende sustancialmente ácido hialurónico lineal. El documento de patente EP 1 699 500 (documento de patente WO 2005/067994) se refiere a una composición de ácido hialurónico que comprende partículas de gel de ácido hialurónico hidratadas, reticuladas e insolubles en agua. La composición se puede usar para aumentar tejido en un sujeto que necesita aumento de tejido, para un método de estabilización de HA reticulado que incluye hidratación de HA reticulado deshidratado insoluble en agua, con una disolución acuosa fisiológicamente compatible que incluya un anestésico local, en donde el valor del módulo de almacenamiento G' para la composición estabilizada es de al menos aproximadamente el 110 % del valor de G' para una composición no estabilizada, y para la composición de HA estabilizada.

El documento de patente WO 2010/015900 se refiere a materiales de relleno de tejidos blandos, por ejemplo, materiales de relleno dérmicos y subdérmicos, basados en ácidos hialurónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las composiciones basadas en ácido hialurónico pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anestésico, por ejemplo, lidocaína. Las composiciones a base de ácido hialurónico que incluyen lidocaína tienen una estabilidad mejorada, en comparación con las composiciones convencionales que incluyen lidocaína, por ejemplo, cuando se someten a técnicas de esterilización o cuando se almacenan durante largos períodos de tiempo. También se proporcionan métodos y procedimientos para preparar dichas composiciones basadas en ácido hialurónico.

El documento de patente FR 2 919 999 se refiere a una composición cosmética o composición farmacéutica, que comprende un ácido hialurónico y un catión divalente. La composición se puede usar para tratar arrugas.

El documento de patente EP 2 254 584 (documento de patente WO 2009/098127) se refiere a productos biocompatibles inyectables capaces de liberar cinc y/o al menos a una sal de sacárido en forma de cinc, a composiciones que contienen dichos productos, y al uso de los mismos en particular para rellenar o aumentar el volumen de los tejidos biológicos o para reemplazar o complementar un fluido biológico.

El documento de patente EP 2 155 212 (documento de patente WO 2008/139122) se refiere a la asociación del ácido hialurónico y al menos un inhibidor de la degradación del ácido hialurónico, que está destinado, en particular, para su uso en dermatología humana y cirugía plástica.

El documento de patente EP 0 839 159 B1 describe un procedimiento para preparar una composición de gel de polisacárido biocompatible reticulado. El procedimiento comprende la reticulación de un polisacárido en presencia de agentes de reticulación polifuncionales, en donde se forma un gel viscoelástico.

El documento de patente EP 1 711 552 B1 se refiere a un método para producir un gel biocompatible reticulado que comprende las etapas de reticular un polímero biocompatible, diluir el polímero reticulado con un polímero no reticulado y terminar la reacción de reticulación.

El documento de patente EP 0 466 300 B1 se refiere a un método para obtener una suspensión de gel viscoelástica biocompatible, comprendiendo el método la mezcla de un gel biocompatible, que comprende ácido hialurónico reticulado, con un segundo polímero que puede ser, por ejemplo, ácido hialurónico, para formar una mezcla de dos fases, y al gel como tal.

Objetos de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de una composición, tal como un gel, basado en un polisacárido, que se puede usar como un material de relleno dermatológico, en el que la composición debería tener una excelente estabilidad, es decir, que no cambia sus propiedades, en particular sus propiedades viscoelásticas, después de la aplicación, y que se puede ajustar a la medida de los requisitos dermatológicos. Además, el gel debe tener una excelente compatibilidad con el tejido de la piel.

Compendio de la invención

Este objetivo se logra con un método para preparar una composición, tal como un gel, la composición que comprende un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primero y el segundo polímero se seleccionan de un polisacárido; y con la composición preparada de acuerdo con dicho método.

Específicamente, de acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un método para preparar una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, pudiendo estar el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, comprendiendo el método al menos las etapas (i), (ii) y (iv) y, opcionalmente, la etapa (iii):

(i) reticular una mezcla que comprende el primer polímero y agua;

(ii) después de la reticulación en la etapa (i), terminar la reticulación;

(iii) mezclar opcionalmente el producto obtenido en la etapa

(ii) con el segundo polímero;

(iv) someter el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa

(iii) a diálisis.

en donde dicha etapa de diálisis (iv) comprende las etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del segundo tamiz a través de un tercer tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz, y el tamaño de malla del tercer tamiz es menor que el tamaño de malla del segundo tamiz;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1);

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis, y

en donde el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 µm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 400 µm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 50 a 300 µm.

En una realización, la presencia del segundo polímero es obligatoria. En esta realización, el método requiere el mezclamiento del producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero de acuerdo con la etapa (iii).

En una realización, la presencia del segundo polímero no es necesaria. En esta realización, el método no requiere el mezclamiento del producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero de acuerdo con la etapa (iii).

En una realización, el primer y el segundo polímeros pueden ser iguales.

En una realización, el primer y el segundo polímeros pueden ser diferentes entre sí.

En una realización, el primer polímero está reticulado y el segundo polímero no está reticulado.

En una realización, el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un ácido hialurónico y una sal del mismo.

En una realización, el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un ácido hialurónico o una sal del mismo.

En una realización, la sal de ácido hialurónico es una sal de sodio.

En una realización, el primer polímero empleado en la etapa (i) tiene un peso molecular Mw de 1,5 MDa a menos de 3,5 MDa, o de 2,0 MDa a menos de 3,5 MDa, o de 2,5 MDa a menos de 3,0 MDa.

En una realización, el segundo polímero empleado en la etapa (iii) tiene un peso molecular de al menos 3.0 MDa, o de al menos 3,5 MDa.

En una realización, el peso del segundo polímero basado en el peso del primer polímero es inferior al 5 %, o inferior al 4 %, por ejemplo, está en el intervalo del 0,01 al 5 %, o está en el intervalo del 0,1 al 4 %, o está en el intervalo del 0,1 al 2,5%, o del 0,2 al 2,0 %, o del 0,5 al 1,5 %.

En una realización, el método comprende después de la etapa (iv) una etapa adicional (v):

(v) mezclar un anestésico o antiarrítmico, tal como lidocaína, o clorhidrato de lidocaína, o clorhidrato de lidocaína monohidratado o tetracaína, al producto obtenido en la etapa (iv).

En una realización, el método comprende después de la etapa (iv), o después de la etapa (v), una etapa adicional (vi):

(vi) llenar una jeringa con el producto obtenido en la etapa (iv) o en la etapa (v) y esterilizarla.

En una realización, la mezcla de la etapa (i) comprende además un tampón fosfato alcalino.

En una realización, dicho segundo polímero se proporciona en la etapa (iii) en forma de una mezcla con un tampón fosfato.

En una realización, dicho anestésico o antiarrítmico, tal como lidocaína o tetracaína proporcionado en la etapa (v), se proporciona en forma de una mezcla con un tampón fosfato.

En una realización, la temperatura de reacción en la etapa (i) es de 0 a 40 ºC, por ejemplo, de 15 a 40 ºC; o de 25 a 35 ºC, o de 25 a 30 ºC; o de 30 a 35 ºC.

En una realización, la temperatura de reacción en la etapa (ii) es de 0 a 30 ºC, por ejemplo, de 0 a 10 ºC; o de 3 a 7 ºC.

En una realización, la temperatura de reacción en la etapa (iii) es de 0 a 30ºC, por ejemplo, de 0 a 10 ºC; o de 3 a 7 ºC.

En una realización, la temperatura de reacción en la etapa (iv) es de 0 a 30 ºC, por ejemplo, de 0 a 10 ºC; o de 3 a 7 ºC.

En una realización, en la etapa (i), se usa un diglicidil éter como agente de reticulación.

En una realización, en la etapa (i), se usa 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE) como agente de reticulación.

En una realización, la etapa (ii) comprende la etapa (ii.1):

(ii.1) someter el producto obtenido en la etapa (i) a un ácido.

En una realización, la etapa (ii) comprende las etapas (ii.1) y (ii.2):

(ii.1) someter el producto obtenido en la etapa (i) a un ácido;

(ii.2) extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1); o extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 500 a 600 µm.

En una realización, dicha etapa de diálisis de acuerdo con la etapa (iv) comprende además las etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o la etapa (iii) a través de un primer tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 325 a 425 µm; y posteriormente extruir el producto extruido desde el primer tamiz a través de un segundo tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 175 a 225 µm; y posteriormente extruir el producto extruido desde el segundo tamiz a través de un tercer tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 110 a 170 µm;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1) que tiene un corte de peso molecular en el intervalo de 12.000 a 14.000 Dn;

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis.

Cualquier realización de las realizaciones anteriores se puede combinar con al menos una realización adicional seleccionada de las realizaciones anteriores.

También se describe en la presente memoria un segundo aspecto que se refiere a una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, estando el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, que se puede obtener por el método de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma.

En la presente memoria también se describe un tercer aspecto que se refiere a un kit, comprendiendo el kit una jeringa y la composición de acuerdo con el segundo aspecto, o la composición preparada de acuerdo con el método del primer aspecto.

En la presente memoria también se describe un cuarto aspecto que se refiere a la utilización de la composición de acuerdo con el segundo aspecto, o al uso de la composición preparada de acuerdo con el primer aspecto, en una aplicación cosmética.

En una realización, la composición se usa como un material de relleno dermatológico.

En la presente memoria también se describe un quinto aspecto que se refiere a una composición tal como un gel de acuerdo con el segundo aspecto para su uso como medicamento.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con el primer aspecto, la invención se refiere a un método para preparar una composición que comprende un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, comprendiendo el método al menos las etapas (i), (ii) y (iv) y, opcionalmente, la etapa (iii):

(i) reticular una mezcla que comprende el primer polímero y el agua;

(ii) después de la reticulación en la etapa (i), terminar la reticulación;

(iii) mezclar opcionalmente el producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero;

(iv) someter el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a diálisis.

en donde dicha etapa de diálisis (iv) comprende las etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del segundo tamiz a través de un tercer tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz, y el tamaño de malla del tercer tamiz es menor que el tamaño de malla del segundo tamiz;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1);

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis, y

en donde el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 µm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 400 µm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 50 a 300 µm.

El término "composición" que se usa en esta descripción abarca un producto que comprende el primer polímero reticulado, opcionalmente el segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua.

En una realización, la composición es un gel tal como un hidrogel. El término "gel", que se usa en la presente memoria, abarca un producto que tiene propiedades tanto viscosas como elásticas. Por lo tanto, el término abarca un producto viscoelástico. En la ciencia popular, un gel a veces se caracteriza como un material gelatinoso. Las propiedades viscoelásticas de un gel se pueden determinar determinando el módulo de pérdida y el módulo de almacenamiento del gel.

La relación entre el módulo de pérdida G" y el módulo de almacenamiento G' se puede expresar mediante el factor de pérdida tan δ = G" / G'. Cuanto mayor es el factor de pérdida, más se aproximan las propiedades del producto al flujo newtoniano. La viscosidad del producto se puede expresar en términos de η*. Los métodos adecuados para determinar tan δ y η* son conocidos en la técnica.

La composición o la composición tal como el gel de acuerdo con la invención requiere obligatoriamente el uso de un polisacárido como el primer polímero, y si se usa un segundo polímero, también el uso de un polisacárido como el segundo polímero, en el método de la invención.

El término "polisacárido", que se usa en la presente memoria, abarca una molécula de carbohidrato que consiste en o comprende unidades monoméricas repetidas unidas entre sí mediante enlaces glicosídicos. En general, el polisacárido contiene más de 10 unidades de monosacáridos. Los ejemplos de un polisacárido son polisacáridos tales como almidón, glicógenos, celulosa, quitina, o ácido hialurónico, o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el polisacárido es un ácido hialurónico. El ácido hialurónico se puede proporcionar en forma de una sal del mismo, tal como la sal de sodio. También es posible proporcionar una mezcla del ácido y una sal del mismo, tal como la sal de sodio.

Por lo tanto, el término "ácido hialurónico", que se usa en la presente memoria, se usa como sinónimo de términos como "hialuronano" o "hialuronato". En lo sucesivo, el ácido hialurónico se puede abreviar con el acrónimo "HA".

El HA es un polímero no reticulado de disacáridos. Puede tener hasta 25000 unidades de disacáridos en longitud. El peso molecular del HA puede oscilar entre 5000 y 20000000 Da.

El HA tiene un significado bien reconocido en la técnica. Está disponible comercialmente en calidades que tienen diferentes pesos moleculares (Mw) y/o diferentes distribuciones de pesos moleculares. Está disponible en forma no reticulada como se usa como material de partida en la etapa (i) del método de acuerdo con la invención.

Etapa (i)

La etapa (i) requiere la reticulación de una mezcla que comprende el primer polímero y agua.

El término "reticulación" que se usa en la presente memoria abarca la unión de al menos dos cadenas poliméricas diferentes del polisacárido por medio de un enlace químico o enlaces químicos. Como consecuencia, aumenta el peso molecular del primer polímero, y por lo tanto la viscosidad y/o elasticidad.

En una realización, la reticulación se realiza a través de un agente reticulante.

Los agentes reticulantes adecuados para reticular polisacáridos tales como ácidos hialurónicos son conocidos en la técnica.

En una realización, se puede usar un agente reticulante basado en una estructura de epóxido en el método de acuerdo con la invención.

En una realización, se usa un diglicidiéter para la reticulación.

En una realización, se usa 1,4-butanodiol diglicidiléter (BDDE) para la reticulación. Este compuesto está disponible comercialmente.

En una realización, el agente reticulante se usa en una cantidad del 5 al 15 % (volumen de reticulante /peso de ácido hialurónico), tal como del 6 al 14 % (v/p), o del 7 al 12 % (v/p).

Ventajosamente, la temperatura en la reacción de reticulación se controla de acuerdo con la etapa (i).

En una realización, la reticulación de acuerdo con la etapa (i) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 a 40 ºC.

En otra forma de realización, la temperatura en la etapa (i) se controla de manera que se sitúe en un intervalo de

temperatura de 15 a 40 ºC.

En una realización, la temperatura en la etapa (i) es de 25 a 35 ºC.

En una realización, la temperatura en la etapa (i) se controla de manera que la reticulación se realice en un intervalo de temperatura de 25 a 30 ºC. En otra realización, la temperatura en la etapa (i) se controla de manera que la reticulación se realice en un intervalo de temperatura de 30 a 35 ºC, o de más de 30 ºC a 35 ºC.

Dichas temperaturas o intervalos de temperatura pueden garantizar una reticulación muy homogénea evitando en la medida de lo posible las partículas no homogéneas. Además, en una realización, el control de la temperatura permite el ajuste a la medida de las propiedades viscoelásticas de la composición de acuerdo con la invención.

En una realización, si la reticulación de acuerdo con la etapa (i) se realiza a una temperatura más alta, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de más de 30 a 35 ºC, las propiedades viscoelásticas de la composición resultante, tal como un gel, son más intensas en comparación con la composición, en la que la reticulación se ha realizado a una temperatura más baja, por ejemplo, a una temperatura de 25 ºC a 30 ºC. Dichas diferencias se pueden caracterizar determinando el módulo de almacenamiento y el módulo de pérdida de la composición de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. Por consiguiente, en una realización, la selección apropiada de la temperatura de reacción en la etapa (i) permite la preparación de composiciones tal como geles que tienen diferentes propiedades viscoelásticas.

El término "mezcla" que se usa en la presente memoria abarca una combinación de dos o más sustancias, que se mezclan, pero que no se unen químicamente entre sí. Por lo tanto, el término "mezcla" se refiere a una combinación física del primer polímero, que es un polisacárido, y agua. La mezcla se puede proporcionar en forma de una disolución, una suspensión, o un coloide.

El primer polímero, es decir, el primer polisacárido, es decir, HA, en general tiene un peso molecular Mw en el intervalo de 1,0 a 4,0 MDa, o de 1,5 MDa a menos de 3,5 MDa, o de 2,0 MDa a menos de 3,5 MDa. Estos intervalos de peso molecular Mw se refieren a los intervalos antes de la reticulación, respectivamente.

En una realización, el primer polisacárido tiene un peso molecular Mw de 2,5 MDa a menos de 3,0 MDa, nuevamente antes de la reticulación.

El agua se puede proporcionar en forma de agua de grifo, agua destilada, o agua desionizada.

En una realización, la mezcla usada en la etapa (i) comprende adicionalmente una disolución tampón.

En una realización, la disolución tampón es una disolución tampón de fosfato.

En una realización, dicha disolución tampón de fosfato se prepara a partir de cloruro de sodio, fosfato de sodio anhidro dibásico, fosfato de sodio monobásico dihidratado y agua.

En una realización, el tampón es un tampón alcalino.

En una realización, el pH del tampón es de 6,8 a 7,6, o de 7,0 a 7,4, o de 7,1 a 7,3.

En una realización, el pH de la composición final preparada de acuerdo con el método de la invención se ajusta a un intervalo de 6,5 a 7,5, tal como de 6,7 a 7,2, o de 6,8 a 7,1 o de 6,8 a 6,9. Dicho pH puede soportar la compatibilidad de la composición con el tejido de la piel. Para el ajuste de dicho pH, en una realización, se usa dicho tampón. En una realización, la etapa (i) se puede llevar a cabo mezclando el primer polímero, el agua, el agente reticulante y, opcionalmente, la disolución tampón, y agitando la mezcla durante un tiempo predeterminado, en donde la temperatura se controla para que no exceda el punto de ajuste predeterminado.

Etapa (ii)

La etapa (ii) requiere la terminación de la reticulación llevada a cabo en la etapa (i).

La terminación de la reacción de reticulación de acuerdo con la etapa (ii) es obligatoriamente necesaria, ya que de lo contrario se pueden obtener composiciones o geles que tengan una viscosidad, o una viscosidad y una elasticidad demasiado altas para permitir el uso apropiado como material de relleno dermatológico, respectivamente la viscosidad o las propiedades viscoelásticas de la composición o del gel no son constantes, siempre que el gel contenga compuestos que puedan realizar la reticulación, tal como el agente reticulante utilizado en la etapa (i).

Básicamente, cada compuesto capaz de reaccionar con el agente reticulante y por lo tanto desactivarlo se puede usar para terminar la reacción de reticulación.

Dado que, en una realización, los agentes reticulantes de tipo epóxido se usan en la etapa (i), la terminación de la reticulación se puede llevar a cabo mediante la adición de compuestos, que escinden el resto epóxido de manera que no se produzca ninguna reticulación más con grupos adecuados en el polisacárido.

En una realización, la escisión del epóxido y, por lo tanto, la terminación de la reticulación en la etapa (i) se puede realizar mediante un ácido. Se pueden usar ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos para terminar la reticulación.

En una realización, se usa un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico.

El compuesto utilizado para la terminación de la reacción de reticulación se puede aplicar en una disolución tampón, por ejemplo, en la disolución tampón como se usa en la etapa (i).

Dicha disolución se puede denominar "disolución de inactivación". Por consiguiente, la terminación de acuerdo con la etapa (ii) se puede llevar a cabo inactivando la mezcla reticulada obtenida de acuerdo con la etapa (i).

En una realización, la terminación de la reticulación de acuerdo con la etapa (ii) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 ºC a 30 ºC.

En otra realización, la temperatura en la etapa (ii) se controla de manera que no exceda una temperatura de 20 ºC, o de 15 ºC.

En una realización, la temperatura en la etapa (ii) es de 0 a 10 ºC, o de 3 a 7 ºC, por ejemplo, de 5 ºC.

La terminación de acuerdo con la etapa (ii) se puede llevar a cabo añadiendo el compuesto usado para la terminación a la mezcla de acuerdo con la etapa (i), y, por ejemplo, agitando la mezcla durante un tiempo predeterminado.

La terminación de la reacción de reticulación es crucial para el método de acuerdo con la invención, ya que la composición o el gel así obtenido tiene una excelente estabilidad, es decir, no cambia sus propiedades, en particular su viscosidad o sus propiedades viscoelásticas, después de la aplicación, por ejemplo, después de su uso como material de relleno dermatológico en el tejido cutáneo.

En una realización, la terminación se puede apoyar adicionalmente extruyendo en la etapa (ii) el producto reticulado obtenido en la etapa (i), por ejemplo, extruyendo el producto a través de un tamiz. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que las altas fuerzas de cizallamiento aplicadas durante la extrusión proporcionan un mezclamiento completo del agente de reticulación y el compuesto utilizado para la terminación de la reacción de reticulación en la composición o gel. Como consecuencia, el agente reticulante está completamente o casi completamente inactivado, evitando así una reticulación adicional y, por lo tanto, un aumento adicional no deseado del peso molecular y la viscosidad y/o elasticidad.

La expresión "extruir a través de un tamiz" abarca expresiones tales como "pasado a través de un tamiz" o "presionado a través de un tamiz" o "dirigido a través de un tamiz" o "filtrado".

Por lo tanto, en una realización, la etapa (ii) comprende la etapa (ii.1):

(ii.1) extruir el producto reticulado obtenido en la etapa (i).

En otra realización, la etapa (ii) comprende las etapas (ii.1) y (ii.2):

(ii.1) someter el producto obtenido en la etapa (i) a un ácido;

(ii.2) extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1); o extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz

En otra realización, la etapa (ii) comprende las etapas (ii.1) y (ii.2):(ii.1) someter el producto obtenido en la etapa (i) a un ácido;

(ii.2) extrusión del producto obtenido en la etapa (ii.1); o extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 500 a 600 µm.

En una realización, el tamaño de malla del tamiz utilizado en la etapa (ii.2) es de aproximadamente 560 µm, tal como de 558,8 µm (0,022").

Etapa (iii)

La etapa opcional (iii) requiere el mezclamiento del producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero.

En una realización, la presencia del segundo polímero no es necesaria, y por lo tanto la etapa (iii) se omite en la secuencia de reacción de las etapas (i) a (iv).

En otra realización, la presencia del segundo polímero es necesaria, y por lo tanto la etapa (iii) se realiza necesariamente en la secuencia de reacción de las etapas (i) a (iv).

El término "mezclamiento" como se usa en la presente memoria abarca el mezclamiento del polímero reticulado obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero usado en la etapa (iii), en donde la mezcla obtenida que comprende el primer polímero reticulado y el segundo polímero, que también puede ser reticulado, sin embargo, también puede proporcionarse en forma no reticulada, tiene diferentes propiedades físicas con respecto al primer y al segundo polímeros.

El segundo polímero es también un polisacárido. Este polímero puede ser el mismo polímero que el primer polímero, o puede ser diferente del mismo.

Por lo tanto, en una realización, el segundo polímero es el mismo HA que en el primer polímero usado en la etapa (i), o es un HA que es diferente del HA usado en la etapa (i).

En una realización, el primer polímero tiene el mismo peso molecular que el segundo polímero. En otra realización, los pesos moleculares son diferentes entre sí. La expresión “peso molecular” de dicho segundo polímero se refiere al peso molecular respectivo de dicho polímero antes de mezclar y opcionalmente reticular dicho segundo polímero.

En una realización, el segundo polímero tiene un peso molecular de al menos 3,0 MDa, o de al menos 3,5 MDa, o de al menos 4,0 MDa.

En una realización, el segundo polímero tiene un peso molecular de al menos 3,0 MDa, en donde el límite superior es 20 MDa, o 10 MDa, u 8 MDa, o 6 MDa, o 4 MDa, respectivamente.

En una realización, el segundo polímero tiene un peso molecular de al menos 3,5 MDa, en donde el límite superior es 20 MDa, o 10 MDa, u 8 MDa, o 6 MDa, o 4 MDa, respectivamente.

En una realización, el segundo polímero tiene un peso molecular de al menos 4,0 MDa, en donde el límite superior es 20 MDa, o 10 MDa, u 8 MDa, o 6 MDa, o 4 MDa, respectivamente.

En una realización, el segundo polímero se proporciona en un tampón, tal como el tampón que se puede usar en la etapa (i) o en la etapa (ii).

En una realización, el mezclamiento de acuerdo con la etapa (iii) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 ºC a 40 ºC, o de 0 ºC a 30 ºC.

En otra realización, la temperatura en la etapa (iii) se controla de manera que no exceda una temperatura de 20 ºC, o de 15 ºC.

En una realización, la temperatura en la etapa (iii) es de 0 a 10 ºC, o de 3 a 7 ºC; por ejemplo, de 5 ºC.

En una realización, el mezclamiento de acuerdo con la etapa (iii) se realiza agitando el producto reticulado, en el que la reticulación ha terminado de acuerdo con la etapa (ii), con el segundo polímero.

En una realización, el peso del segundo polímero basado en el peso del primer polímero es inferior al 5 %, o inferior al 4 %, por ejemplo, está en el intervalo del 0,01 al 5%, o está en el intervalo del 0,1 al 4 %, o está en el intervalo del 0,1 al 2,5 %, o del 0,2 al 2,0 %, o del 0,5 al 1,5 %.

En una realización, la etapa (iii) permite el ajuste a medida de las propiedades con respecto a la viscosidad y elasticidad, o la viscosidad o elasticidad de la composición o gel diana, que son esenciales para su uso como material de relleno dermatológico. Dichas propiedades se pueden lograr seleccionando un intervalo de temperatura adecuado tal como en la etapa (i) y/o la relación en peso entre el primer y el segundo polímeros en la etapa (iii) y/o la cantidad de agente reticulante utilizado en la etapa (i) y opcionalmente utilizado para el segundo polímero, siempre que el segundo polímero se emplee en la etapa (iii) y se emplee en forma reticulada.

Además, el uso de un segundo polímero en la etapa (iii) puede mejorar la fluidez de la composición a través de un tamiz, si se realiza una etapa de cribado. Por lo tanto, en general, son necesarias menores fuerzas de extrusión para extruir la composición a través de dicho tamiz o tamices en comparación con una composición que no contiene dicho segundo polímero. Asimismo, el uso de un segundo polímero en una forma no reticulada puede mejorar ventajosamente la fluidez de la composición de acuerdo con la invención, a través de la aguja de una jeringa que se usa para aplicar la composición en una aplicación cosmética. A su vez, se puede usar menos fuerza para extruir la composición a través de dicha aguja.

Etapa (iv)

La etapa (iv) requiere la sujeción del producto obtenido en la etapa (ii) o (iii) a diálisis.

En una realización, esta etapa sirve para la eliminación de compuestos o partículas extraños del gel obtenido en la etapa (iii). Los compuestos o partículas extraños podrían afectar negativamente a las propiedades físicas de la composición, tal como un gel y/o podrían afectar adversamente la compatibilidad de la composición o gel con el tejido cutáneo. Por lo tanto, en una realización, la etapa (iv) sirve para disminuir o evitar posibles reacciones inflamatorias

cuando se inyecta la composición de acuerdo con la invención en el tejido cutáneo.

En otra realización, esta etapa sirve para ajustar el hinchamiento del gel obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii).

El término "hinchamiento" o "hinchabilidad", que se usa en la presente memoria, abarca la captación de agua del gel.

En una realización, el hinchamiento del gel obtenido en la etapa (iii) cuando se somete a la etapa (iv), es decir, la absorción de agua durante la diálisis, es del 5 al 25 % en función del peso total del gel, tal como del 6 al 23 %, o del 7 al 22 %, o del 9 al 21 %.

En otra realización, el hinchamiento o la hinchabilidad es del 7 a 18 %, o del 8 al 15 %.

En una realización, dicho hinchamiento o dicha hinchabilidad crea una presión de hinchamiento que permite a la matriz de HA soportar fuerzas de compresión, por ejemplo, cuando se inyecta en el tejido cutáneo y dicho tejido cutáneo está expuesto a una fuerza de compresión.

En una realización, la etapa (iv) sirve para la retirada de compuestos o partículas extraños del gel obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) y para ajustar el hinchamiento del gel obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii).

Por lo tanto, la etapa (iv) sirve, entre otros, para la producción de una composición de HA mejorada adicional en comparación con los productos conocidos en la técnica.

Por lo tanto, además de la etapa (ii) (terminación de la reticulación), la etapa (iv) (diálisis) es una etapa de reacción crucial adicional en la secuencia de etapas requeridas para la preparación de la composición, tal como un gel de acuerdo con la invención. En particular, la combinación de la etapa (ii) y la etapa (iv) en la secuencia de reacción de acuerdo con la invención permite la producción de una composición tal como un gel que tiene las propiedades, que deberían lograrse de acuerdo con el problema planteado.

En una realización, la diálisis se realiza utilizando una membrana de diálisis que tiene un corte de peso molecular predeterminado. Dichas membranas de diálisis están disponibles comercialmente.

La expresión "corte de peso molecular (MWCO)" que se usa en la presente memoria se refiere al soluto de menor peso molecular (en Daltons) en el que un porcentaje definido del soluto es retenido por la membrana utilizada para diálisis, o se refiere al peso molecular al cual un porcentaje definido de los analitos está prohibido en la difusión por membrana.

Las membranas de diálisis disponibles comercialmente tienen típicamente MWCO que varían de 1.000 a 100.000 Da.

En una realización, la membrana de diálisis usada tiene un MWCO en el intervalo de 12.000 a 14.000 Da.

En una realización, la diálisis se realiza usando una disolución de diálisis que comprende un tampón.

En una realización, el tampón es el tampón usado en la etapa (i), o usado en la etapa (ii), o usado en la etapa (iii).

En una realización, la diálisis de acuerdo con la etapa (iv) se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 0 ºC a 30 ºC.

En otra realización, la temperatura en la etapa (iv) se controla de manera que no exceda una temperatura de 20 ºC, o de 15 ºC.

En una realización, la temperatura en la etapa (iv) es de 0 a 10 ºC, o de 3 a 7 ºC, por ejemplo, de 5 ºC.

En una realización, el método de acuerdo con la invención se realiza de manera que la temperatura en la etapa (i) sea de 25 a 35 ºC, y la temperatura en las etapas (ii) a (iv) sea de 0 a 10 ºC, respectivamente; o el método de acuerdo con la invención se realiza de tal manera que la temperatura en la etapa (i) sea de 25 a 35 ºC, y la temperatura en las etapas (ii) a (iv) sea de 3 a 7 ºC, por ejemplo, de 5 ºC, respectivamente.

En una realización, antes de someter el producto obtenido en la etapa (iii) a diálisis, el producto se puede someter a una etapa de cribado, o varias etapas de cribado, con el fin de homogeneizar aún más el producto, respectivamente, para eliminar partículas no homogéneas o cualesquiera otras partículas adicionales, lo que podría afectar negativamente su uso como material de relleno dermatológico.

En una realización, dicha etapa de diálisis (iv) comprende las etapas de (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del

segundo tamiz a través de un tercer tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz, y el tamaño de malla del tercer tamiz es menor que el tamaño de malla del segundo tamiz;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1);

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis.

Dicho uso de tamices antes de la diálisis puede respaldar aún más la eficacia de la etapa de diálisis. La selección apropiada del tamaño de malla de los tamices beneficia además la eliminación de compuestos y partículas extraños tal como las partículas gelificadas, que afectan negativamente la homogeneidad deseada del producto. Por lo tanto, en una realización, una etapa de cribado o varias etapas de cribado utilizadas en el método de acuerdo con la invención, permiten la preparación de una composición particularmente homogénea, es decir, un gel particularmente homogéneo que comprende el primer polímero, opcionalmente el segundo polímero, y agua. La homogeneidad es una propiedad deseada de la composición, que se obtiene de acuerdo con el método de la invención, y beneficia y mejora la aplicación prevista, tal como la aplicación de la composición en un uso cosmético o médico.

En una realización, dicha etapa de diálisis (iv) comprende las etapas de (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (iii) a través de un primer tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 325 a 425 µm; y posteriormente extruir el producto extruido procedente del primer tamiz a través de un segundo tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 175 a 225 µm; y posteriormente extruir el producto extruido procedente del segundo tamiz a través de un tercer tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 110 a 170 µm;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1) que tiene un corte de peso molecular en el intervalo de 12.000 a 14.000 Dn;

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis.

En una realización, el gel obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) se extruye a través de un primer tamiz o pantalla de criba que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 380 µm, tal como de 381 µm (0,015"), luego a través de un segundo tamiz o pantalla de criba con un tamaño de malla de aproximadamente 200 µm, tal como de 203,2 µm (0,008 "), luego a través de un tercer tamiz o pantalla de criba con un tamaño de malla de aproximadamente 140 µm, tal como de 139,7 µm (0,0055"), al interior de las membranas de diálisis. La membrana o membranas de diálisis llenas se colocan luego en un recipiente que contiene una disolución de diálisis adecuada, tal como la disolución tampón utilizada de acuerdo con el primer aspecto de la invención con respecto a la etapa (i).

En una realización, si una etapa de mezclamiento (iii) se realiza después de la etapa (ii) y antes de la etapa de diálisis (iv), la etapa (iii) facilita las atapas de cribado, que se realizan después de la etapa (iv) de acuerdo con la etapa (iv.1).

En una realización, la diálisis se realiza agitando el contenido del recipiente. En una realización, la disolución de diálisis se puede intercambiar una o al menos dos veces por una disolución de diálisis nueva. En una realización, el intervalo de intercambio varía de 8 a 18 horas, o de 10 a 14 horas, tal como de 12 ± 2 horas. En una realización, se permite que la diálisis de acuerdo con la etapa (iv) continúe durante 30 a 45 horas, o de 35 a 39 horas, tal como de 37 ± 2 horas.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) varía de 0,1 a 0,9, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC, tal como de 0,1 a 0,5, o de 0,2 a 0,4.

En otra realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) varía de 0,1 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC.

En una realización, η* está en el intervalo de 2.000 mPa*s a 200.000 mPa*s a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC, en donde la tan δ varía de 0,1 a 0,9, tal como de 0,1 a 0,5, o de 0,2 a 0,4.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) varía de 0,10 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la viscosidad correspondiente η* está en el intervalo de 2,500 mPa*s a 145.000 mPa*s, o de 4.000 a 145.000 mPa*s. En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) varía de 0,10 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) varía de 0,10 a 0,25 medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC.

Etapa (v)

Aunque la composición de acuerdo con la invención permite un uso, que evita la reacción adversa de la piel en la medida de lo posible, en una realización, se puede añadir un fármaco anestésico local y/o antiarrítmico a la composición o gel de acuerdo con la invención obtenida en etapa (iv), si es necesario o deseado. Dicho fármaco puede aliviar la picazón, el ardor y el dolor, que pueden surgir de la inflamación de la piel cuando la composición o el gel de acuerdo con la invención se inyecta en el tejido cutáneo.

Los fármacos adecuados son conocidos en la técnica.

En una realización, la lidocaína se usa como un anestésico local y/o un fármaco antiarrítmico. Este medicamento es conocido, por ejemplo, inyección como anestésico dental o como anestésico local para cirugía menor.

En una realización, la lidocaína se usa en forma de una sal tal como el hidrocloruro y/o en forma de un hidrato tal como el monohidrato.

Por consiguiente, el término "lidocaína", que se usa en la presente memoria, abarca sales e hidratos de la misma.

En una realización, la lidocaína se usa en una cantidad del 0 al 1 % en peso en función del peso de la composición o gel, o del 0 al 0,5 % en peso.

En una realización, el peso es del 0,3 % al 0,35 %.

En una realización, el peso es del 0,3 % o del 0,35 %.

En otra realización, se usa tetracaína. El término "tetracaína", que se usa en la presente memoria, abarca sales e hidratos de la misma. La tetracaína se puede usar en las mismas cantidades que la lidocaína.

En otra realización, se usa una mezcla de lidocaína y tetracaína.

Por consiguiente, en una realización, el método de acuerdo con la invención comprende además la etapa (v) después de la etapa (iv):

(v) mezclar un anestésico o un antiarrítmico, o un anestésico y un antiarrítmico con el producto obtenido en la etapa (iv).

En una realización, el método de acuerdo con la invención comprende además la etapa (v) después de la etapa (iv):

(v) mezclar lidocaína, o clorhidrato de lidocaína, o clorhidrato de lidocaína monohidratado con el producto obtenido en la etapa (iv); o mezclar tetracaína con el producto obtenido en la etapa (iv); o mezclar lidocaína y tetracaína con el producto obtenido en la etapa (iv).

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,1 a 0,9, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC, tal como de 0,1 a 0,5, o de 0,2 a 0,4.

En otra realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,1 a 3,5 o de 0,15 a 3,4, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC.

En una realización, η* está en el intervalo de 2000 mPa*s a 200000 mPa*s a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC, en donde la tan δ varía de 0,1 a 0,9, tal como de 0,1 a 0,5, o de 0,2 a 0,4.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,10 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la viscosidad correspondiente η* está en el intervalo de 2500 mPa*s a 145000 mPa*s, o de 4000 a 145000 mPa*s.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,10 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,10 a 0,25 medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,1 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la viscosidad correspondiente η* está en el intervalo de 2000 mPa*s a 150000 mPa*s. En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,15 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC. En una realización, la viscosidad correspondiente η* está en el intervalo de 2500 mPa*s a 145000 mPa*s, o de 4000 a 145000 mPa*s.

En una realización, la tan δ de la composición obtenida en la etapa (v) varía de 0,15 a 0,25 medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30ºC. En una realización, la viscosidad correspondiente η* está en el intervalo de 15.000 mPa*s a 28000 mPa*s.

Etapa (vi)

Finalmente, en una realización, se puede llenar una jeringa con el producto obtenido en la etapa (iv) o en la etapa (v). Esto se debe a que el producto obtenido en el método de acuerdo con la invención está destinado a ser inyectado para su aplicación.

En una realización, el producto obtenido en la etapa (iv) o etapa (v) se introduce en una jeringa y se esteriliza.

Por consiguiente, en una realización, el método de acuerdo con la invención comprende además la etapa (vi) después

de la etapa (iv) o de la etapa (v):

(vi) introducir el producto obtenido en la etapa (iv) o etapa (v) en una jeringa y esterilizarlo.

En una realización, el producto obtenido en la etapa (iv) o etapa (v) se extruye en la jeringa, por lo que se realiza el llenado.

La esterilización se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica. El término "esterilización", que se usa en la presente memoria, abarca cualquier procedimiento que elimine o retire o mate todas las formas de vida microbiana, incluidos los agentes transmisibles (tales como hongos, bacterias, virus, formas de esporas, etc.) presentes en la superficie de la jeringa y/o en la composición o gel preparado de acuerdo con el método de la invención La esterilización se puede lograr mediante métodos conocidos en la técnica, como la aplicación de calor, productos químicos, irradiación, alta presión o filtración, o una combinación adecuada de los mismos.

En una realización, la esterilización se lleva a cabo antes del llenado de acuerdo con la etapa (vi), es decir, la composición o el gel obtenido en la etapa (iv), u obtenido en la etapa (v), y la jeringa se esterilizan independientemente uno del otro.

En otra realización, la esterilización se lleva a cabo durante el llenado de acuerdo con la etapa (vi).

En otra realización, la esterilización se lleva a cabo después del llenado de acuerdo con la etapa (vi).

En una realización, el contenido total de HA en la composición final, tal como el gel, está en el intervalo del 1 al 5 % en peso basado en el peso total de la composición. En otra realización, el contenido total está en el intervalo del 1,5 al 4 % en peso, o del 2 al 2,5 % en peso.

En una realización, el producto obtenido de acuerdo con la etapa (iv), u obtenido de acuerdo con la etapa (v), u obtenido de acuerdo con la etapa (vi), es una composición isotónica, estéril, viscoelástica tal como un gel. Esta composición o gel es inyectable y puede actuar como un implante para aumentar el volumen de tejido cutáneo, es decir, para aumentarlo.

En una realización, el producto obtenido de acuerdo con la etapa (iv), u obtenido de acuerdo con la etapa (v), u obtenido de acuerdo con la etapa (vi), es un gel o implante isotónico, estéril, viscoelástico, inyectable para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, o para corregir arrugas moderadas o profundas.

En una realización, el tejido cutáneo comprende o es el tejido de los labios.

En otras realizaciones, el tejido cutáneo comprende o es el tejido cutáneo de arrugas o pliegues faciales de moderados a profundos, tal como los pliegues nasolabiales.

En una realización, la composición preparada de acuerdo con el primer aspecto de la invención, proporciona una composición segura, eficaz, biocompatible, no inmunogénica, que es fácil de distribuir y almacenar, y que no debería requerir pruebas de alergia. Además, la composición tiene una persistencia aceptable cuando se aplica al tejido cutáneo. En una realización, la composición preparada de acuerdo con el método de la invención es estable durante un período de tiempo considerable, cuando se aplica al tejido cutáneo.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde la composición obtenida en la etapa (iii) se dializa en la etapa (iv) para obtener un pH en el intervalo de 6,5 a 7,5 tal como de 6,7 a 7,2, o de 6,8 a 7,1 o de 6,8 a 6,9.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde el gel obtenido en la etapa (iii) se dializa en la etapa (iv) para que tenga una capacidad de hinchamiento en el intervalo del 5 al 25 % en función del peso total del gel, como del 6 al 23 % o del 7 al 22 % o del 9 al 21 %.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) o en la etapa (v) varía de 0,1 a 0,9, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC y/o la viscosidad η* está en el intervalo de 2000 mPa*s a 200000 mPa*s; o en intervalos de 0,1 a 3,5 medida a una frecuencia de 0.7 Hz y a 30 ºC y/o la viscosidad η* está en el intervalo de 2.00 mPa*s a 150.00 mPa*s; o la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) o en la etapa (v) varía de 0,15 a 3,5, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC y/o la viscosidad η* está en el intervalo de 2.100 mPa*s a 145000 mPa*s, o de 2500 a 145000 mPa*s, o de 4.000 a 145000 mPa*s, medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC; o la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) o en la etapa (v) varía de 0,10 a 0,25 medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC y/o la viscosidad η* está en el intervalo de 15000 mPa*s a 28000 mPa*s medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC; o la tan δ de la composición obtenida en la etapa (iv) o en la etapa (v) varía de 0,10 a 0,25 medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC y/o la viscosidad η* está en el intervalo de 22000 mPa*s a 28000

mPa*s medida a una frecuencia de 0,7 Hz y a 30 ºC.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en el mismo, en donde la composición, cuando se inyecta en tejido cutáneo, es estable durante al menos tres meses, tal como durante al menos 4 meses, o cinco meses, o seis meses.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde dicho anestésico y/o antiarrítmico, tal como lidocaína o tetracaína, o lidocaína y tetracaína de la etapa (v), se libera cuando se inyecta en el tejido cutáneo; y en donde la composición es estéril.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde el contenido total de HA en la composición final, tal como un gel, está en el intervalo del 1 al 5 % en peso en función del peso total de la composición, tal como del 1,5 al 4 % en peso, o del 2 al 2,5 % en peso.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde la composición no irrita el tejido cutáneo cuando se inyecta en dicho tejido cutáneo.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde la composición se usa como un material de relleno de tejido inyectable, a la vez que la composición está en forma de un gel.

En una realización, la invención se refiere a un método para preparar una composición de acuerdo con el primer aspecto, o de acuerdo con el método del primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma, en donde el ácido hialurónico, o el ácido hialurónico y el anestésico y/o antiarrítmico, son los únicos ingredientes activos de la composición.

También se describe en la presente memoria un segundo aspecto, que se refiere a una composición, tal como un gel, que comprende un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido tal como HA.

En un ejemplo, la composición, tal como un gel, que comprende un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, se puede obtener por el método de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o se puede obtener por el método de acuerdo con el primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones definidas en la misma.

En un ejemplo, la composición, tal como un gel, que consiste en un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, que puede estar reticulado o no reticulado, y agua, y opcionalmente un anestésico y/o antiarrítmico, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, se puede obtener o mediante el método de acuerdo con el primer aspecto de la invención, o se puede obtener mediante el método de acuerdo con el primer aspecto y cualquier realización o cualquier combinación de al menos dos realizaciones descritas en la misma.

También se describe en la presente memoria un tercer aspecto, que se refiere a un kit, comprendiendo el kit una jeringa y la composición, tal como un gel, de acuerdo con el segundo aspecto, o una jeringa y la composición, tal como un gel, preparado de acuerdo con el método del primer aspecto.

También se describe en la presente memoria un cuarto aspecto, que se refiere al uso de la composición, tal como un gel, de acuerdo con el segundo aspecto, o a la composición, tal como un gel, preparado de acuerdo con el primer aspecto, en una aplicación cosmética.

En un ejemplo, la composición, tal como un gel, se usa como un material de relleno dermatológico.

La expresión "material de relleno dermatológico" que se usa en la presente memoria quiere decir que la composición, tal como un gel preparado de acuerdo con la invención, es adecuada para aumentar el volumen del tejido cutáneo, es decir, para aumentar el tejido cutáneo.

En un ejemplo, la composición, tal como un gel, se usa para aumentar el tejido cutáneo, tal como para aumentar el tejido cutáneo de la cara, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas.

En un ejemplo, la composición es una composición inyectable, es decir, se inyecta en el tejido cutáneo cuando se aplica.

La composición de acuerdo con el segundo aspecto se puede usar como una composición farmacéutica o en una composición farmacéutica.

En un ejemplo, la composición se usa en aplicaciones médicas, que requieren el uso de composiciones, tal como geles, basados en ácido hialurónico.

Por lo tanto, también se describe en la presente memoria un quinto aspecto que se refiere a una composición, tal como un gel, de acuerdo con el segundo aspecto para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un sexto aspecto, la invención se refiere a un método para preparar una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, y opcionalmente un segundo polímero, pudiendo estar el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, comprendiendo el método al menos una primera etapa de tamizado (a).

La expresión "etapa de tamizado" abarca una etapa en la que un polímero reticulado, tal como un ácido hialurónico reticulado, y agua, se extruyen a través de un tamiz.

En una realización, la expresión "etapa de tamizado" abarca una etapa en la que un producto obtenido en una cualquiera de las etapas (i) a (vi), como se define con respecto al primer aspecto de la invención, se extruye a través de un tamiz. La expresión "extruido a través de un tamiz" como, por ejemplo, se menciona en el primer aspecto de la invención, abarca expresiones tales como "pasado a través de un tamiz", o "presionado a través de un tamiz" o "dirigido a través de un tamiz" o "filtrado".

El término "tamiz" abarca el término "filtro".

El término "tamiz" o "filtro" abarca cualquier dispositivo que tenga poros o agujeros a través de los cuales pueda penetrar un líquido, en donde las partículas, que pueden estar presentes en el líquido, se pueden retirar o cortar para que pasen a través de los poros del tamiz o del filtro. Por lo tanto, en una realización, las partículas se redimensionan por tamizado o filtrado. El tamiz se puede proporcionar, por ejemplo, en forma de una red de alambres metálicos o de fibras, tal como fibras plásticas. Se conocen tamices adecuados en el campo de tamizado y filtrado.

En una realización, el método comprende al menos una segunda etapa de tamizado (b).

En otra realización, el método comprende además de la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) al menos una tercera etapa de tamizado (c).

En otra realización, el método comprende además de la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) al menos una etapa de tamizado adicional, o al menos dos etapas de tamizado adicionales, o al menos tres etapas de tamizado adicionales, o al menos cuatro etapas de tamizado adicionales.

En una realización, la segunda etapa de tamizado (b) se realiza utilizando un segundo tamiz que tiene un tamaño de malla que es menor que el tamaño de malla de un primer tamiz que se usa en la primera etapa de tamizado (a).

En otra realización, la tercera etapa de tamizado (c) se realiza utilizando un tercer tamiz que tiene un tamaño de malla que es menor que el tamaño de malla de un segundo tamiz utilizado en la segunda etapa de tamizado (b).

En otra realización, la tercera etapa de tamizado (c) se realiza utilizando un tercer tamiz que tiene un tamaño de malla que es menor que el tamaño de malla del segundo tamiz utilizado en la segunda etapa de tamizado (b), que a su vez tiene un tamaño de malla que es menor que el tamaño de malla del primer tamiz utilizado en la primera etapa de tamizado (a).

En otra realización más, cada tamiz posteriormente utilizado tiene un tamaño de malla que es menor que el tamaño de malla de un tamiz utilizado en la etapa de tamizado anterior.

En una realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 μm.

En otra realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 μm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 400 μm.

En otra realización más, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 μm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 400 μm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 50 a 300 μm.

En una realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 300 a 500 μm.

En otra realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 300 a 500 μm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 300 μm.

En otra realización más, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 300 a 500 μm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 300 μm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo

de 50 a 200 µm.

En una realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 325 a 425 µm.

En otra realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 325 a 425 µm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 175 a 225 µm.

En otra realización, el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 325 a 425 µm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 175 a 225 µm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 110 a 170 µm.

En una realización, el tamizado de acuerdo con al menos una de las etapas de tamizado (a), (b) o (c) se realiza a una temperatura de 5 a 30 ºC, tal como de 5 a 25 ºC o de 5 a 20 ºC o de 5 a 15 ºC o de 5 a 10 ºC.

En una realización, antes o después de la primera etapa de cribado (a), o antes o después de la segunda etapa de cribado (b), o antes o después de la tercera etapa de cribado (c), el método comprende al menos una de las siguientes etapas (i) a (vi) definidas con respecto al primer aspecto de la invención.

Por consiguiente, en una realización del sexto aspecto, antes o después de la primera etapa de tamizado (a), o antes o después de la segunda etapa de tamizado (b), o antes o después de la tercera etapa de tamizado (c), el método comprende al menos una de las siguientes etapas (i) a (vi):

(i) reticular una mezcla que comprende el primer polímero y el agua;

(ii) después de la reticulación en la etapa (i), terminar la reticulación;

(iii) mezclar opcionalmente el producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero;

(iv) someter el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a diálisis.

(v) mezclar un anestésico y/o antiarrítmico, tal como lidocaína, o clorhidrato de lidocaína, o clorhidrato de lidocaína monohidratado, o tetracaína, o lidocaína y tetracaína, con el producto obtenido en la etapa (iv);

(vi) llenar una jeringa con el producto obtenido en la etapa (v) y esterilizarlo.

En otra realización, antes o después de la primera etapa de tamizado (a), o antes o después de la segunda etapa de tamizado (b), o antes o después de la tercera etapa de tamizado (c), el método comprende al menos una de las siguientes etapas (i) a (vi):

(i) reticular una mezcla que comprende el primer polímero y el agua;

(ii) después de la reticulación en la etapa (i), terminar la reticulación;

(iii) mezclar opcionalmente el producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero;

(iv) someter el producto obtenido en la etapa (i), en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a diálisis.

(v) mezclar un anestésico y/o antiarrítmico, tal como lidocaína, o clorhidrato de lidocaína, o clorhidrato de lidocaína monohidratado, o tetracaína, o lidocaína y tetracaína, con el producto obtenido en la etapa (i), o en la etapa (ii), o en la etapa (iii), o en la etapa (iv);

(vi) llenar una jeringa con el producto obtenido en la etapa (i), o en la etapa (ii), o en la etapa (iii), en la etapa (iv) o en la etapa (v) y esterilizarlo.

En una realización, la primera etapa de tamizado (a) se realiza posteriormente a la etapa (i).

En otra realización, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) se realizan posteriormente a la etapa (i).

En otra realización más, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) se realizan posteriormente a la etapa (i).

En una realización, la primera etapa de tamizado (a) se realiza posteriormente a la etapa (ii).

En otra realización, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) se realizan posteriormente a la etapa (ii).

En otra realización más, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) se realizan posteriormente a la etapa (ii).

En una realización, la primera etapa de tamizado (a) se realiza posteriormente a la etapa (iii).

En otra realización, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) se realizan posteriormente a la etapa (iii).

En otra realización más, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) se realizan posteriormente a la etapa (iii).

En una realización, la primera etapa de tamizado (a) se realiza posteriormente a la etapa (iv).

En otra realización, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) se realizan posteriormente a la etapa (iv).

En otra realización más, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) se realizan posteriormente a la etapa (iv).

En una realización, la primera etapa de tamizado (a) se realiza posteriormente a la etapa (v).

En otra realización, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) se realizan posteriormente a la etapa (v).

En otra realización más, la primera etapa de tamizado (a) y la segunda etapa de tamizado (b) y la tercera etapa de tamizado (c) se realizan posteriormente a la etapa (v).

El uso de tamices apoya la eliminación de compuestos y partículas extraños tal como partículas gelificadas, que pueden afectar negativamente la homogeneidad deseada del producto, o ayuda a redimensionar las partículas para que entren a través de los poros del tamiz mediante la aplicación de fuerzas de cizallamiento. Por lo tanto, en una realización, una etapa de cribado o varias etapas de cribado utilizadas en el método de acuerdo con la invención permiten la preparación de una composición particularmente homogénea, es decir, un gel particularmente homogéneo que comprende el primer polímero, opcionalmente un segundo polímero, y agua. La homogeneidad respalda y mejora la aplicación prevista, tal como la aplicación de la composición en un uso cosmético o médico.

También se describe en la presente memoria un séptimo aspecto, que se refiere a una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, y opcionalmente un segundo polímero, pudiendo estar el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímero se seleccionan de un polisacárido, preparado u obtenido por un método como se define en el sexto aspecto de la invención, o en una cualquiera de las realizaciones o en una cualquiera de al menos dos realizaciones definidas en el sexto aspecto.

También se describe en la presente memoria un octavo aspecto, que se refiere a un kit, comprendiendo el kit una jeringa y la composición preparada u obtenida por un método como se define en el sexto aspecto de la invención, o en una cualquiera de las realizaciones del sexto aspecto, o a un kit que comprende una jeringa y una composición como se define en el séptimo aspecto de la invención.

También se describe en la presente memoria un noveno aspecto, que se refiere al uso de la composición preparada u obtenida mediante un método como se define en el sexto aspecto de la invención, o en una cualquiera de las realizaciones o en una cualquiera de al menos dos realizaciones definidas en el sexto aspecto, o al uso de la composición como se define en el séptimo aspecto de la invención, en una aplicación cosmética; o como material de relleno dermatológico.

También se describe en la presente memoria un décimo aspecto, que se refiere a una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, y opcionalmente un segundo polímero, pudiendo estar el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primero y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, preparado u obtenido por un método como se define en el sexto aspecto de la invención, o en una cualquiera de las realizaciones o en una cualquiera de al menos dos realizaciones definidas en el sexto aspecto, o a una composición tal como se define en el séptimo aspecto de la invención, para su uso como medicamento.

También se describe en la presente memoria un undécimo aspecto, que se refiere al uso de al menos un tamiz o al menos una etapa de tamizado en la preparación de una composición que comprende un ácido hialurónico reticulado y agua.

En un ejemplo de este uso, se utilizan al menos dos tamices o dos etapas de tamizado.

En otro ejemplo, se utilizan al menos tres tamices o al menos tres etapas de tamizado.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de disolución tampón

Una disolución tampón se forma a partir de cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio

monobásico dihidratado y agua, disolviendo las sales en agua.

Preparación de HA en tampón

Posteriormente a la preparación de la disolución tampón, se introduce hialuronato de sodio que tiene un peso molecular de 2,5 MDa a menos de 3,0 MDa en un recipiente de mezclamiento de 1 l (cuarto de galón) y a esto se añade una parte de la disolución tampón. El contenido se mezcla durante 2,0 a 2,5 horas con un agitador a 250 rpm, mientras que el punto de ajuste de la camisa en el recipiente de mezclamiento se establece en 50 ºC. Posteriormente al mezclamiento, los contenidos se enfrían hasta una temperatura de 5 a 7 ºC.

Adición de disolución alcalina

Se prepara una primera disolución alcalina disolviendo hidróxido de sodio en la disolución tampón anterior. Luego, se prepara una segunda disolución alcalina disolviendo hidróxido de sodio en la disolución tampón anterior. La primera disolución alcalina se añade después al contenido en el recipiente de mezclamiento y el contenido se mezcla durante 30 a 40 minutos a 250 rpm a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC.

Reacción de reticulación [etapa (i)]

La disolución de reticulación se prepara añadiendo BDDE a una parte de la segunda disolución tampón alcalina. Esta disolución alcalina que comprende el agente de reticulación BDDE se añade al contenido en el recipiente de mezclamiento y se deja mezclar durante un período de 10 a 15 minutos a 500 rpm a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. La velocidad de mezclamiento se reduce a 100 rpm y el punto de ajuste de la temperatura se cambia a una temperatura de 30 ºC. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de 28 ºC, se detiene el mezclamiento y se deja que el contenido se asiente durante aproximadamente 3 horas.

Preparación de una disolución de inactivación para terminar la reacción de reticulación

Se añade una disolución de HCl 1 M a una parte de la disolución tampón para crear una disolución de inactivación.

Reacción de inactivación [etapa (ii)]

El punto de ajuste de la temperatura en la camisa se establece en 5 ºC y la disolución de inactivación se añade al contenido del recipiente. El contenido se mezcla luego durante un período de 10 a 15 minutos a 500 rpm.

Procesamiento del HA reticulado

A continuación, el polímero resultante de la etapa (ii) se corta en pedazos, que se pueden formar como trozos o tiras. El tamaño de los trozos o tiras puede ser de 1,27 cm x 1,27 cm x 1,27 cm (0,5 x 0,5 x 0,5 pulgadas) o más pequeño. Los trozos o tiras se mezclan luego durante un período de aproximadamente 2,5 a 3,0 horas, a 150 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. Después del mezclamiento, el producto mezclado se extruye a través de una pantalla de criba de 558,8 µm [0,022") y se coloca de nuevo en el recipiente de mezclamiento y se mezcla de nuevo durante un intervalo de 2,0 a 2,5 horas, a 150 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC.

Preparación del segundo polímero

Se añade HA (sal de sodio) que tiene un Mw ≥ 3,0 MDa a una parte de la disolución tampón. El contenido se mezcla con un mezclador elevado durante un corto período de tiempo.

Preparación de un gel [etapa (iii)]

Se añade una parte del segundo polímero en el tampón (1% p/p) al contenido en el mezclador de 1 l (cuarto de galón). El contenido se deja mezclar durante un intervalo de 1 a 5 minutos, a 250 rpm.

Reacción de diálisis [etapa (iv)]

Las membranas de diálisis que tienen un MWCO de 12.000 a 14.000 Da se hidratan en agua esterilizada. Luego, el gel obtenido en la etapa (iii) se extruye a través de una pantalla de criba que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 380 µm, tal como de 381 µm (0,015"), luego a través de una pantalla que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 200 µm, tal como de 203,2 µm (0,008"), luego a través de una pantalla que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 140 µm, tal como de 139,7 µm (0,0055"), al interior de las membranas de diálisis. Las membranas de diálisis están llenas y tienen una longitud eficaz de aproximadamente 20,3 cm (8 pulgadas) y una longitud total de aproximadamente 25,4 cm (10 pulgadas). A continuación, las membranas se colocan en un recipiente que contiene la disolución tampón anterior. El recipiente se enfría hasta el punto de ajuste de 5 ºC y el contenido se agita. La disolución de diálisis se intercambia dos veces a un intervalo de 12 ± 2 horas. La diálisis se deja que siga durante 37 ± 2 horas.

Extrusión del producto obtenido en la etapa (iv) [etapa (vi)]

Después de la diálisis, las membranas se combinan, se mezclan y se extruyen dos veces a través de un tamiz que

tiene un tamaño de malla de aproximadamente 140 µm, tal como de 139,7 µm (0,0055"), y luego se mezclan durante 30 a 40 minutos a vacío. El material resultante se extruye en jeringas y se esteriliza al vapor.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

Ejemplo 2

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1 con la diferencia en la etapa de reticulación (i):

La disolución de reticulación se prepara añadiendo BDDE a una parte de la segunda disolución tampón alcalina. Esta disolución alcalina que comprende el agente de reticulación BDDE se añade al contenido del recipiente de mezclamiento y se deja mezclar durante un intervalo de 10 a 15 minutos, a 500 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. La velocidad de mezclamiento se reduce a 100 rpm y el punto de ajuste de la temperatura se cambia a una temperatura de 33,33 ºC. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de 31,33 ºC, el mezclamiento se detiene y el contenido se deja reposar durante aproximadamente 3 horas.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel. Este gel tiene una mayor elasticidad y viscosidad que el gel de acuerdo con el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1 con la diferencia de que se añade un anestésico y un antiarrítmico, tal como la lidocaína, al gel obtenido después de la etapa (iii):

Adición de lidocaína [etapa (v)]

Una disolución de HCl de lidocaína monohidratado se disuelve en la disolución tampón y se añade a las membranas de diálisis que contienen el gel preparado de acuerdo con la etapa (iii) en una cantidad del 0,35 % en peso basado en el gel. El contenido se puede extruir dos veces a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 140 µl, tal como de 139,7 µm (0,0055"), y luego se mezcla de nuevo durante 30 a 40 min a vacío.

El producto obtenido después de la etapa (v) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

Ejemplo 4

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1 con la diferencia en la etapa de reticulación (i):

La disolución de reticulación se prepara añadiendo BDDE a una parte de la segunda disolución tampón alcalina. Esta disolución alcalina que comprende el agente de reticulación BDDE se añade al contenido en el recipiente de mezclamiento y se deja mezclar durante un intervalo de 10 a 15 minutos, a 500 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. La velocidad de mezclamiento se reduce hasta 100 rpm y el punto de ajuste de la temperatura se cambia a una temperatura de 27 ºC. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de 25 ºC, el mezclamiento se detiene y el contenido se deja reposar durante aproximadamente 3 horas.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel. Este gel tiene una elasticidad y una viscosidad más bajas que el gel de acuerdo con el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1 con la diferencia en la etapa de reticulación (i) y la etapa de mezclamiento (iii):

La disolución de reticulación se prepara añadiendo BDDE a una parte de la segunda disolución tampón alcalina. Esta disolución alcalina que comprende el agente de reticulación BDDE se añade al contenido en el recipiente de mezclamiento y se deja mezclar durante un tiempo de 10 a 15 minutos, a 500 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. La velocidad de mezclamiento se reduce hasta 100 rpm y el punto de ajuste de la temperatura se cambia a una temperatura de 30 ºC. Después de alcanzar una temperatura de 27 ºC, el mezclamiento se detiene y el contenido

se deja reposar durante aproximadamente 3 horas.

Preparación del segundo polímero

Se añade HA (sal de sodio) que tiene un Mw ≥ 3,0 MDa a una parte de la disolución tampón. El contenido se mezcla con un mezclador elevado durante un corto período de tiempo.

Preparación de un gel [etapa (iii)]

Una parte del segundo polímero en el tampón (3% p/p) se añade a los contenidos en el mezclador de 1 l (cuarto de galón). El contenido se deja mezclar durante un período de 1 a 5 minutos, a 250 rpm.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

Ejemplo 6

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1 con la diferencia en la etapa de reticulación (i) y la etapa de mezclamiento (iii):

La disolución de reticulación se prepara añadiendo BDDE a una parte de la segunda disolución tampón alcalina. Esta disolución alcalina que comprende el agente de reticulación BDDE se añade al contenido en el recipiente de mezclamiento y se deja mezclar durante un período de 10 a 15 minutos, a 500 rpm, a un punto de ajuste de la camisa de 5 ºC. La velocidad de mezclamiento se reduce hasta 100 rpm y el punto de ajuste de la temperatura se cambia a una temperatura de 25 ºC. Una vez que se ha alcanzado una temperatura de 22 ºC, el mezclamiento se detiene y el contenido se deja reposar durante aproximadamente 3 horas.

Preparación del segundo polímero

Se añade HA (sal de sodio) que tiene un Mw ≥ 3,0 MDa a una parte de la disolución tampón. El contenido se mezcla con un mezclador elevado durante un corto período de tiempo. Posteriormente, una parte de la disolución de reticulación utilizada en la etapa (i) se añade al segundo polímero en la disolución tampón.

Preparación de un gel [etapa (iii)]

Una parte del segundo polímero reticulado en el tampón (1% p/p) se añade al contenido en el mezclador de 1 l (cuarto de galón). El contenido se deja mezclar durante un período de 1 a 5 minutos, a 250 rpm.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

Ejemplo 7

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 2 con la diferencia de que se añade un anestésico y un antiarrítmico, como la lidocaína, al gel obtenido después de la etapa (iii):

Adición de lidocaína [etapa (v)]

Una disolución de HCl de lidocaína monohidratado se disuelve en la disolución tampón y se añade a las membranas de diálisis que contienen el gel preparado de acuerdo con la etapa (iii) en una cantidad de 0,35 % en peso basado en el gel. El contenido se puede extruir dos veces a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de aproximadamente 140 µl, tal como de 139,7 µm (0,0055"), y luego se mezclan durante 30 a 40 min a vacío.

El producto obtenido después de la etapa (v) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

Ejemplo 8

La reacción se realiza de acuerdo con el Ejemplo 1, con la diferencia de que después de la etapa (ii) se omite la etapa (iii) de mezclamiento.

El producto obtenido después de la etapa (iv) y contenido en la jeringa después de la etapa (vi) es un gel inyectable viscoelástico, isotónico y estéril. Este gel se puede usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas

moderadas o profundas de la piel.

Ejemplos 9 a 14

La reacción se realiza de acuerdo con los ejemplos 2 a 7 con la diferencia de que después de la etapa (ii) se omite la etapa (iii) de mezclamiento.

Los productos que se obtienen respectivamente después de la etapa (iv) y que están contenidos en la jeringa después de la etapa (vi) son geles inyectables viscoelásticos isotónicos y estériles. Dichos geles se pueden usar como un implante adecuado para aumentar el volumen de, por ejemplo, el tejido cutáneo de la cara, es decir, para aumentar dicho tejido cutáneo, y/o para corregir arrugas moderadas o profundas de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición, tal como un gel, comprendiendo la composición un primer polímero reticulado, opcionalmente un segundo polímero, pudiendo estar el segundo polímero reticulado o no reticulado, y agua, en donde el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un polisacárido, comprendiendo el método al menos las etapas (i), (ii) y (iv) y, opcionalmente, la etapa (iii):

(i) reticular una mezcla que comprende el primer polímero y agua;

(ii) después de la reticulación en la etapa (i), terminar la reticulación;

(iii) mezclar opcionalmente el producto obtenido en la etapa (ii) con el segundo polímero;

(iv) someter el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a diálisis.

en donde dicha etapa de diálisis (iv) comprende las etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii) o en la etapa (iii) a través de un primer tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del primer tamiz a través de un segundo tamiz, y posteriormente extruir el producto extruido del segundo tamiz a través de un tercer tamiz, en donde el tamaño de malla del segundo tamiz es menor que el tamaño de malla del primer tamiz, y el tamaño de malla del tercer tamiz es menor que el tamaño de malla del segundo tamiz;

(iv.2) llenar una membrana de diálisis con el producto obtenido en la etapa (iv.1);

(iv.3) someter la membrana llena obtenida en la etapa (iv.2) a una disolución de diálisis, y

en donde el primer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 200 a 600 µm; y el segundo tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 100 a 400 µm; y el tercer tamiz tiene un tamaño de malla en el intervalo de 50 a 300 µm.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer y el segundo polímeros pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el segundo polímero no está reticulado.

4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el primer y el segundo polímeros se seleccionan de un ácido hialurónico y/o una sal de sodio del mismo.

5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el primer polímero usado en la etapa (i) tiene un peso molecular Mw de 2,5 MDa a menos de 3,0 MDa.

6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el segundo polímero usado en la etapa (iii) tiene un peso molecular de al menos 3,0 MDa.

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el peso del segundo polímero basado en el peso del primer polímero es inferior al 5 %, o inferior al 4 %, por ejemplo, está en el intervalo del 0,01 al 5 %, o está en el intervalo del 0,1 al 4 %, o está en el intervalo del 0,1 al 2,5 %, o del 0,2 al 2,0 %, o del 0,5 al 1,5 %.

8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la etapa (v):

(v) mezclar un anestésico y/o antiarrítmico tal como lidocaína, o clorhidrato de lidocaína, o clorhidrato de lidocaína monohidratado, o tetracaína, o lidocaína y tetracaína, con el producto obtenido en la etapa (iv).

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la etapa (vi):

(vi) llenar una jeringa con el producto obtenido en la etapa (iv) o en la etapa (v) y esterilizarlo.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa (ii) comprende la etapa (ii.1), o las etapas (ii.1) y (ii.2):

(ii.1) someter el producto obtenido en la etapa (i) a un ácido;

(ii.2) extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1); o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz; o

extruir el producto obtenido en la etapa (ii.1) a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla en el intervalo de 500 a 600 μm, por ejemplo, de 558,8 μm.