

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 430**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014 PCT/IB2014/001696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005785**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014 E 14802113 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3166652**

54 Título: **Geles de ácido hialurónico reticulados por trimetafosfato de sodio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2019

73 Titular/es:
**ALLERGAN INDUSTRIE, SAS (100.0%)
Route de Promery, Zone Artisanale de Pre-Mairy
74370 Pringy, FR**

72 Inventor/es:
**PIERRE, SEBASTIEN y
LEBRETON, PIERRE F.**

74 Agente/Representante:
MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 725 430 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

Geles de ácido hialurónico reticulados por trimetafosfato de sodio

5 Antecedentes

La presente invención se refiere de manera general a un método para preparar composiciones inyectables para su uso estético, y más específicamente se refiere a un método para preparar composiciones de producto de relleno dérmico a base de ácido hialurónico reticulado tal como se expone en las reivindicaciones.

10 El envejecimiento de la piel es un fenómeno progresivo, se produce a lo largo del tiempo y puede verse afectado por factores de estilo de vida, tales como consumo de alcohol, consumo de tabaco y exposición al sol. El envejecimiento de la piel facial puede caracterizarse por atrofia, laxitud y engorde. La atrofia corresponde a una reducción masiva del grosor del tejido cutáneo. La laxitud de los tejidos subcutáneos puede llevar a un exceso de piel y ptosis y puede llevar a la aparición de pómulos y párpados caídos. El engorde se refiere a un aumento del peso en exceso por hinchazón de la parte inferior de la cara y el cuello. Estos cambios normalmente se asocian con sequedad, pérdida de elasticidad y textura rugosa.

20 El hialuronano, también conocido como ácido hialurónico (HA) se distribuye ampliamente por todo el cuerpo humano en tejidos conjuntivos y epiteliales y es abundante en las diferentes capas de la piel, donde tiene múltiples funciones tales como, por ejemplo, garantizar buena hidratación, asistir en la organización de la matriz extracelular, actuar como material de producto de relleno, y participar en mecanismos de reparación de tejidos. Sin embargo, con la edad, disminuye la cantidad de HA, colágeno, elastina, y otros polímeros matriciales presentes en la piel. Por ejemplo, la exposición repetida a la luz ultravioleta, por ejemplo, del sol, provoca que las células dérmicas disminuyan su producción de HA así como que aumenten la velocidad de su degradación. Esta pérdida de HA puede dar como resultado diversos estados de la piel tales como, por ejemplo, imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos, y similares. Por ejemplo, hay una fuerte correlación entre el contenido de agua en la piel y los niveles de HA en el tejido dérmico. A medida que la piel envejece, la cantidad y calidad de HA en la piel se reduce. Estos cambios llevan al secado y arrugamiento de la piel.

30 Los productos de relleno dérmico son útiles en el tratamiento de estados de los tejidos blandos y en otras terapias cutáneas debido a que los productos de relleno pueden reemplazar polímeros matriciales endógenos perdidos, o realzar/facilitar la función de los polímeros matriciales existentes, con el fin de tratar estos estados cutáneos. En el pasado, tales composiciones se han usado en aplicaciones cosméticas para rellanas arrugas, líneas, surcos, cicatrices, y para realzar tejido dérmico, tal como, por ejemplo, rellenar labios finos, o rellenar ojos hundidos o pómulos poco marcados. Un polímero matricial común usado en composiciones de producto de relleno dérmico es HA. Debido a que el HA es natural para el cuerpo humano, es un tratamiento generalmente bien tolerado y de riesgo bastante bajo para una amplia variedad de estados cutáneos. Desafortunadamente, algunas composiciones de HA son menos estables frente a la esterilización, tal como esterilización por calor, de lo que puede ser deseable.

40 Los productos de relleno dérmico a base de HA actuales están reticulados con poliepóxidos, tales como diglicidiléter de 1,4-butanodiol o polivinilsulfonas, tales como divinilsulfona o incluso formaldehído. El documento WO 2014/013286 A1 describe un producto de relleno dérmico que comprende un HA reticulado y piruvato. Dulong *et al.* (Carbohydrate Polymers 57, páginas 1-6) describen micropartículas de hidrogel a base de HA preparadas por reticulación con trimetafosfato de trisodio. El documento WO 2014/181147 A1 describe productos de relleno dérmico a base de HA preparados por reticulación con trimetafosfato de trisodio.

50 La presente invención proporciona un método para preparar nuevas composiciones inyectables que comprenden ácido hialurónico reticulado con trimetafosfato de (tri)sodio. Estas composiciones son hidrogeles monofásicos y cohesivos que pueden tratarse en autoclave sin pérdida de sus propiedades mecánicas.

Sumario

55 La presente invención proporciona un método para preparar composiciones, por ejemplo, hidrogeles, útiles como productos de relleno dérmico inyectables, que comprenden de manera general ácido hialurónico reticulado con trimetafosfato de (tri)sodio (TMP) tal como se define en las reivindicaciones.

60 Las composiciones son adecuadas para su uso como producto de relleno dérmico inyectable. Además, las composiciones son estables frente a la esterilización por calor, por ejemplo, esterilización en autoclave, y son monofásicas y cohesivas, presentan una consistencia suave y libre de partículas, y se comportan como una sola porción cuando se inyectan.

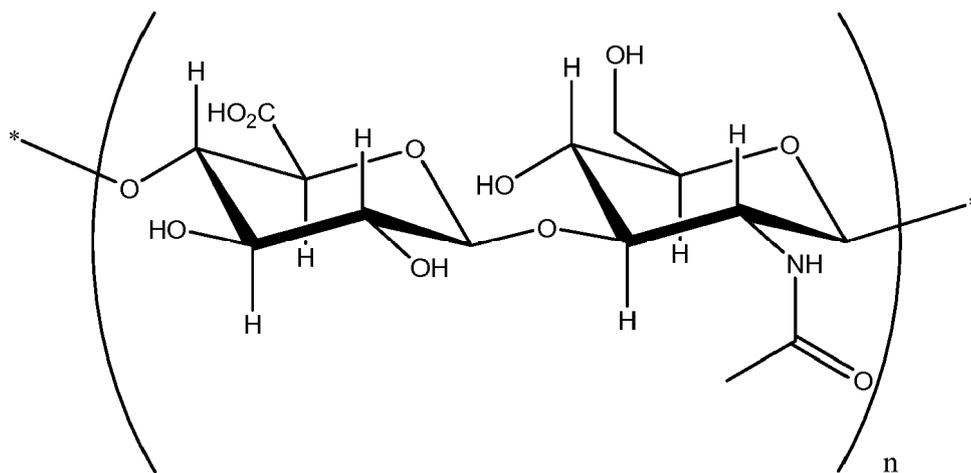
65 La invención se refiere a un método de preparación de una composición monofásica y cohesiva útil como producto de relleno dérmico inyectable, comprendiendo el método las etapas de reticular un ácido hialurónico con TMP.

Descripción detallada

Según la invención, un reticulante, tal como trimetafosfato de (tri)sodio (TMP), se añade a un ácido hialurónico no reticulado para formar una composición a base de ácido hialurónico reticulado útil como producto de relleno dérmico, por ejemplo, para rellenar arrugas, dar volumen a la cara, etc.

Los productos de relleno dérmico existentes son eficaces para reducir la aparición de arrugas en piel, incluyendo líneas finas, por ejemplo, cerca de los ojos, y surcos profundos, por ejemplo, los surcos nasogenianos. Los productos de relleno pueden ser eficaces para la corrección de los surcos nasogenianos, líneas de marioneta, surcos lagrimales, y líneas de ceño fruncido del entrecejo, reducción de la aparición de sombra malar, además de realce de labios y aumento de pómulos. Otros usos clínicos pueden incluir corrección de las mejillas flácidas y deformidades nasales. En general, la mayoría de pacientes pueden esperar 6 meses de corrección, un año de corrección, hasta 2 años de corrección, o más. Los productos de relleno pueden inyectarse usando una aguja con punta afilada o roma que tiene un calibre de entre 25-27, o tan fino como 30 o 32.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado que intensifica la retención de agua y resiste tensiones hidrostáticas. Es no inmunogénico y puede modificarse químicamente de numerosas maneras. El ácido hialurónico puede ser aniónico a intervalos de pH de alrededor o por encima del pKa de sus grupos ácido carboxílico. A menos que se indique claramente de otro modo, la referencia a ácido hialurónico, hialuronano, o HA en el presente documento puede incluir su forma totalmente protonada, o no iónica tal como se representa a continuación, así como cualquier forma aniónica y sales de ácido hialurónico, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio, sales de calcio, etc.



El HA puede comprender una mezcla de HA de alto peso molecular, HA de bajo peso molecular y/o HA de peso molecular medio, en el que el HA de alto peso molecular tiene una viscosidad intrínseca mayor de 2,2 l/g, correspondiente a un peso molecular mayor de aproximadamente 2 000 000 Da y en el que el HA de bajo peso molecular tiene una viscosidad intrínseca menor de 1,4 l/g, correspondiente a un peso molecular de menos de aproximadamente 1 000 000 Da, y el HA de peso molecular medio tiene una viscosidad intrínseca de entre 1,4 l/g y 2,2 l/g, correspondiente a un peso molecular de entre 1 000.000 Da y 2 000 000 Da. A menos que se indique de otro modo, el peso molecular se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw).

El peso molecular promedio en peso puede determinarse usando la medición de viscosidad intrínseca y luego la conversión al peso molecular usando la ecuación de Mark-Houwink $\eta = 9,78 \times 10^{-5} \times Mw^{0,69}$ o usando directamente cromatografía de exclusión molecular frente a HA de peso molecular promedio en peso conocido (Mw).

El HA usado para la reticulación en las composiciones puede comprender al menos el 80 % de HA de alto peso molecular, por ejemplo, aproximadamente el 90 % de HA de alto peso molecular, por ejemplo, incluso el 100 % de HA de alto peso molecular (todos los porcentajes son porcentajes del peso de HA total usado para reticulación).

También puede incluirse opcionalmente una fracción de HA no reticulado en las composiciones, por ejemplo, para actuar como lubricante y facilitar la inyección en la piel. Una composición de este tipo puede comprender una fracción de HA no reticulado en la que el HA no reticulado añadido está presente a una concentración de entre 0,1 y 3 mg/g. Preferiblemente, el HA no reticulado puede estar presente a una concentración de entre 0,2 y 1,5 mg/g.

En otras realizaciones, en los geles no está presente HA no reticulado, o al menos no se añade HA no reticulado a los geles para actuar como lubricante.

Se contemplan otros polisacáridos alternativos a, o además de, ácido hialurónico y se considera que están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la presente invención puede comprender una composición de hidrogel que

comprende cualquier polímero de glicosaminoglicano adecuado. La composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede comprender además dos o más polímeros de glicosaminoglicano diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "glicosaminoglicano" es sinónimo de "GAG" y "mucopolisacárido" y se refiere a polisacáridos no ramificados largos que consisten en unidades de disacáridos de repetición. La unidad de repetición consiste en una hexosa (glúcido de seis carbonos) o un ácido hexurónico, unido a una hexosamina (glúcido de seis carbonos que contiene nitrógeno) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los miembros de la familia de GAG varían en cuanto al tipo de unidad de hexosamina, hexosa o ácido hexurónico que contienen, tal como, por ejemplo, ácido glucurónico, ácido idurónico, galactosa, galactosamina, glucosamina, y también pueden variar en cuanto a la geometría del enlace glucosídico. Cualquier polímero de glicosaminoglicano es útil en las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento con la condición de que el polímero de glicosaminoglicano mejore un estado de la piel cuando se inyecte o cuando se aplique a la piel de manera tópica. Los ejemplos no limitativos de glicosaminoglicanos incluyen sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, hialuronano. Los ejemplos no limitativos de una sal aceptable de glicosaminoglicanos incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio y combinaciones de las mismas.

La composición de hidrogel también puede comprender un polímero de glicosaminoglicano reticulado en el que el polímero de glicosaminoglicano reticulado está presente en una cantidad suficiente para mejorar un estado cutáneo. En un aspecto de esta realización, una composición comprende un polímero de sulfato de condroitina reticulado, un polímero de sulfato de dermatano reticulado, un polímero de sulfato de queratano reticulado, un polímero de heparano reticulado, un polímero de sulfato de heparano reticulado, o un polímero de hialuronano reticulado. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado representa, por ejemplo, aproximadamente el 1 % en peso, aproximadamente el 2 % en peso, aproximadamente el 3 % en peso, aproximadamente el 4 % en peso, aproximadamente el 5 % en peso, aproximadamente el 6 % en peso, aproximadamente el 7 % en peso, aproximadamente el 8 % en peso, o aproximadamente el 9 %, o aproximadamente el 10 % en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado representa, por ejemplo, como mucho el 1 % en peso, como mucho el 2 % en peso, como mucho el 3 % en peso, como mucho el 4 % en peso, como mucho el 5 % en peso, como mucho el 6 % en peso, como mucho el 7 % en peso, como mucho el 8 % en peso, como mucho el 9 % en peso, o como mucho el 10 % en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado representa, por ejemplo, de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 20 % en peso, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 17 % en peso, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 15 % en peso, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 11 % en peso, aproximadamente el 15 % en peso o aproximadamente el 17 % en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición.

En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/g, aproximadamente 3 mg/g, aproximadamente 4 mg/g, aproximadamente 5 mg/g, aproximadamente 6 mg/g, aproximadamente 7 mg/g, aproximadamente 8 mg/g, aproximadamente 9 mg/g, aproximadamente 10 mg/g, aproximadamente 11 mg/g, aproximadamente 12 mg/g, aproximadamente 13 mg/g, aproximadamente 13,5 mg/g, aproximadamente 14 mg/g, aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 16 mg/g, aproximadamente 17 mg/g, aproximadamente 18 mg/g, aproximadamente 19 mg/g, o aproximadamente 20 mg/g. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, al menos 1 mg/g, al menos 2 mg/g, al menos 3 mg/g, al menos 4 mg/g, al menos 5 mg/g, al menos 10 mg/g, al menos 15 mg/g, al menos 20 mg/g, o al menos 25 mg/g, o aproximadamente 40 mg/g. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, como mucho 1 mg/g, como mucho 2 mg/g, como mucho 3 mg/g, como mucho 4 mg/g, como mucho 5 mg/g, como mucho 10 mg/g, como mucho 15 mg/g, como mucho 20 mg/g, como mucho 25 mg/g, o como mucho 40 mg/g. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano reticulado en el que el glicosaminoglicano reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, de aproximadamente 7,5 mg/g a aproximadamente 19,5 mg/g, de aproximadamente 8,5 mg/g a aproximadamente 18,5 mg/g, de aproximadamente 9,5 mg/g a aproximadamente 17,5 mg/g, de aproximadamente 10,5 mg/g a aproximadamente 16,5 mg/g, de aproximadamente 11,5 mg/g a aproximadamente 15,5 mg/g, o de aproximadamente 12,5 mg/g a aproximadamente 14,5 mg/g, hasta a aproximadamente 40 mg/g.

Para el reticulante, la sal de trimetafosfato puede comprender trimetafosfato de sodio, trimetafosfato de calcio, trimetafosfato de bario o una sal de catión metálico trivalente de trimetafosfato.

A continuación se muestra la estructura química de sal de trimetafosfato:

y se difundirá hacia abajo y el gel se considerará de manera general no monofásico, por ejemplo, bifásico. Se observará lo mismo si la composición contiene una fracción en volumen significativa de partículas de gel visibles en una matriz acuosa no cohesiva (tal como agua, tampón o HA no reticulado). Tales materiales no son monofásicos ni cohesivos (véase un ejemplo de hidrogel no monofásico y no cohesivo en la imagen 1B, a un aumento de x85,4).

En otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación de hidrogel cohesivo, inyectable que contiene hialuronato de sodio (NaHA) reticulado con una sal de trimetafosfato. La cohesividad se refiere a la capacidad del gel para permanecer unido consigo mismo, por ejemplo, lo que significa la resistencia al corte y la capacidad de alargar o comprimir el gel sin que se separe en porciones. La cohesividad de los geles según la presente invención puede cuantificarse de la siguiente manera (véase Derek Jones "Injectable Fillers: Principles and Practice, Wiley, 2011, capítulo 3). Se coloca una pequeña muestra del gel (por ejemplo 1 ml) sobre la superficie plana de un reómetro. La muestra se coloca de tal manera que forma un pequeño montón. Se coloca una placa superior móvil sobre la muestra de modo que la muestra está totalmente cubierta, es decir cuando se mira a la placa en una dirección perpendicular a la superficie del reómetro, no puede verse la muestra. Con el fin de garantizar esto, debe escogerse un tamaño de placa que sea mayor que el tamaño de muestra. De manera ideal, el centro de la placa se coloca sobre la muestra. Normalmente, para 1 ml de material de gel, se usa una placa superior de 25 mm de diámetro.

Entonces, en la siguiente etapa de la medición se ajusta el hueco entre la placa móvil y la superficie hasta 2,5 mm. Mientras la placa se mueve lenta y constantemente desde su posición inicial hacia un ancho de hueco de 0,9 mm en el plazo de 2 min, se registra la fuerza (Fn) ejercida por la muestra en dirección normal sobre la placa.

Una vez se alcanza un ancho de hueco de 0,9 mm, se permite que el sistema se relaje durante 12 minutos. Durante este tiempo, se continúa la medición. Se hacen cinco mediciones. Para normalizar las fuerzas medidas, se hace el promedio de los 5 valores de Fn iniciales medidos cuando la prueba comienza (media aritmética) y este promedio resultante se resta de todos los demás puntos de datos. La fuerza máxima al final en la parte de compresión de esta prueba (cuando se alcanza el ancho de hueco mínimo de 0,9 mm entre la placa superior y el plano) se denomina la fuerza de compresión y es el valor característico para determinar la cohesividad del gel.

Específicamente, una fuerza de 20 gmf (0,1962 N) o más indica un material cohesivo en el sentido de la presente invención. De manera general no se consideran cohesivos geles con valores de fuerza de compresión menores en el contexto de la presente invención. Preferiblemente, la fuerza de compresión medida tal como se explicó de manera resumida anteriormente es de al menos 25, 30 o 40 gmf. Lo más preferiblemente, la fuerza de compresión medida tal como se explicó de manera resumida anteriormente es de al menos 50 o 60 gmf. La exactitud de esta medición es del orden de ± 5 gmf.

Tales materiales cohesivos según la presente invención son particularmente beneficiosos ya que pueden tratarse en autoclave para su esterilización también en presencia de otros componentes tales como aditivos, por ejemplo lidocaína, mientras se conservan propiedades mecánicas que son adecuadas para su uso como productos de relleno dérmico.

Esto es muy importante para un producto de relleno dérmico ya que la cohesividad tal como se definió anteriormente contribuirá a la capacidad de elevación (llamada clínicamente el efecto voluminizante/esponjante) proporcionada por el gel clínicamente, junto con su módulo de elasticidad G'.

Mientras que los geles cohesivos pueden mostrar un buen efecto voluminizante, los materiales no cohesivos o débilmente cohesivos con un módulo de elasticidad similar presentan menor capacidad de elevación debido a que el material de gel no cohesivo se extiende más que un material más cohesivo cuando se somete a compresión vertical.

Para explicar la invención adicionalmente, las formulaciones descritas anteriormente, ya que son cohesivas, se comportarán como porciones globulares gigantes de gel con un volumen de al menos 0,05 ml (equivalente a una esfera de al menos 4,57 mm de diámetro). Cuando se usan en volúmenes similares, las micropartículas de HA descritas por Dulong *et al.* (Carbohydrate Polymers 57(2004)1) no forman geles monofásicos y cohesivos, ya que son de tamaño mucho menor y no se adhieren entre sí, al contrario que los hidrogeles descritos en la invención.

Además, estas formulaciones, cuando se fabrican como productos de relleno dérmico, pueden realizarse sin exposición a los reticulantes tóxicos actuales, sin la necesidad de lavados muy extensos o diálisis muy larga para eliminar las trazas de estos reticulantes tóxicos.

El nivel de cohesividad medido como fuerza de compresión depende de la concentración de HA final en la formulación, excluyendo el HA no reticulado añadido. También depende de varios aspectos de reticulación, tales como el tipo de HA, el pH del HA durante la reticulación, las concentraciones de HA y reticulante durante la reticulación, la razón de reticulante con respecto a HA, el tiempo de adición del reticulante y la temperatura durante la reacción de reticulación.

La concentración de HA final de las formulaciones descritas en esta invención debe estar comprendida entre 5 y

40 mg/g, preferiblemente entre 10 y 30 mg/g, y lo más preferiblemente entre 15 y 25 mg/g.

Para la etapa de reticulación, el reticulante y el HA se mezclan juntos para formar una mezcla sólida íntima antes de la disolución para proporcionar un gel muy homogéneo después de la reticulación.

El pH durante la reticulación debe ser de al menos 9, preferiblemente al menos 11, y lo más preferiblemente al menos 13, adaptando en consecuencia la concentración de la disolución de hidróxido de sodio.

La concentración de HA durante la reticulación debe estar comprendida entre 80 y 100 mg/g, y preferiblemente ser de aproximadamente 90 mg/g. El HA no se reticulará significativamente por debajo de 80 mg/g. El gel de HA reticulado tiene tendencia a fragmentarse para dar partículas visibles por encima de 100 mg/g.

La concentración de TMP, expresada como razón en peso (o porcentaje en peso) de TMP frente a HA debe estar comprendida entre 1:1 (100 % en peso) y 3:1 (300 % en peso) para lograr una reticulación significativa para dar un gel monofásico. Preferiblemente, esta razón debe estar comprendida entre 1,5:1 (150 % en peso) y 2:1 (200 % en peso) para que las formulaciones finales puedan ser más cohesivas.

La temperatura de reticulación debe estar comprendida entre 20 °C y 70 °C, y preferiblemente entre 25 °C y 50 °C. La duración de la reticulación depende de la temperatura elegida para lograr el grado de reticulación deseado. Puede oscilar entre 30 minutos y 72 horas. Ejemplos no exhaustivos de duración de reticulación son aproximadamente 3 horas a 50 °C, y aproximadamente 24 horas a 25 °C.

Las composiciones de hidrogel según la invención pueden comprender adicional y opcionalmente otro agente o combinación de agentes que proporcionen un efecto beneficioso cuando la composición se administra a un individuo. Tales agentes beneficiosos incluyen, sin limitación, un antioxidante, un agente antipruriginoso, un agente anticelulítico, un agente anticicatrizante, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un agente antiirritante, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un agente antihemorrágico tal como un agente hemostático o agente antifibrinolítico, un agente descamante, un agente tensionante, un agente antiacneico, un agente de pigmentación, un agente antipigmentación o un agente hidratante.

Las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento pueden comprender opcionalmente un agente anestésico. Un agente anestésico es preferiblemente un agente anestésico local, es decir, un agente anestésico que produce una anestesia local reversible y una pérdida de nocicepción, tal como, por ejemplo, anestésicos locales de aminoamida y anestésicos locales de aminoéster. La cantidad de un agente anestésico incluida en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar el dolor experimentado por un individuo tras la administración de la composición. Como tal, la cantidad de un agente anestésico incluida en una composición divulgada en la presente memoria descriptiva está entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 5 % en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de agentes anestésicos incluyen lidocaína, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilocaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaina, cocaetilo, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, diciclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilocaína, hidroxitetraocaína, p-aminobenzoato de isobutilo, leucinocaína mesilato, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, mepirilocaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaina, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, seudococaína, pirrocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetraocaína, tolicaína, trimecaína, zolamina, combinaciones de los mismos y sales de los mismos. Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoéster incluyen procaína, cloroprocaina, cocaína, ciclometacaína, cimetocaína (larocaína), propoxicaína, procaína (novocaína), proparacaína, tetraocaína (ametocaína). Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoamida incluyen articaína, bupivacaína, cincocaína (dibucaína), etidocaína, levobupivacaína, lidocaína (lignocaína), mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente anestésico o una pluralidad de agente anestésicos. Un ejemplo no limitativo de un anestésico local de combinación es lidocaína/prilocaína (EMLA).

Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden comprender un agente anestésico en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 1,0 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 9,0 %, o aproximadamente el 10 % en peso de la composición total. En aún otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente anestésico en una cantidad de, por ejemplo, al menos el 0,1 %, al menos el 0,2 %, al menos el 0,3 %, al menos el 0,4 %, al menos el 0,5 %, al menos el 0,6 %, al menos el 0,7 %, al menos el 0,8 %, al menos el 0,9 %, al menos el 1,0 %, al menos el 2,0 %, al menos el 3,0 %, al menos el 4,0 %, al menos el 5,0 %, al menos el 6,0 %, al menos el 7,0 %, al menos el 8,0 %, al menos el 9,0 %, o al menos el 10 % en peso de la composición total. En todavía otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente anestésico

5 en una cantidad de, por ejemplo, como mucho el 0,1 %, como mucho el 0,2 %, como mucho el 0,3 %, como mucho el 0,4 %, como mucho el 0,5 %, como mucho el 0,6 %, como mucho el 0,7 %, como mucho el 0,8 %, como mucho el 0,9 %, como mucho el 1,0 %, como mucho el 2,0 %, como mucho el 3,0 %, como mucho el 4,0 %, como mucho el 5,0 %, como mucho el 6,0 %, como mucho el 7,0 %, como mucho el 8,0 %, como mucho el 9,0 %, o como mucho el 10 % en peso de la composición total. En aspectos adicionales, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente anestésico en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5,0 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 0,9 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 2,0 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,0 %, o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 % en peso de la composición total.

15 Las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento también pueden comprender opcionalmente un agente antioxidante. La cantidad de un agente antioxidante incluida en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para reducir o prevenir la degradación de una composición divulgada en el presente documento, tal como, por ejemplo, degradación enzimática y/o degradación química de la composición. Como tal, la cantidad de un agente antioxidante incluida en una composición puede estar entre aproximadamente el 0,001 % y aproximadamente el 10 % en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de agentes antioxidantes incluyen un poliol, un flavonoide, una fitoalexina, un agente de ácido ascórbico, un tocoferol, un tocotrienol, un ácido lipoico, una melatonina, un carotenoide, un análogo o derivado de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antioxidante o una pluralidad de agentes antioxidantes, un retinol, coenzima, idebenona, alopurinol, glutatión, selenito de sodio.

Ejemplos

Preparación de geles de HA reticulados con TMP

Instrumentos:

Reómetro RS600 (G85). Método de oscilación según IP08020.

Célula de carga Imperial 1000 de Mecmesin (G76) y columna de prueba Versa (G73).

Método de fuerza de extrusión según IP04175.

pH-metro (G90). Método de pH según IP04172.

Materiales:

Trimetafosfato de trisodio y NaHA están disponibles fácilmente de proveedores de productos químicos comerciales.

Condiciones de preparación (intervalos de parámetros):

Concentración de HA durante la etapa de reticulación: 80-100 mg/g.

En estos ejemplos específicos, el HA de alto peso molecular es de aproximadamente 3 000 000 Da y el HA de bajo peso molecular es de aproximadamente 900 000 Da tal como se indica en las tablas a continuación.

% de trimetafosfato de trisodio frente a HA (para la etapa de reticulación): del 100 al 300 % (peso de reticulante frente a peso de HA).

Duración de la reticulación: de 30 min a 72 h.

Temperatura de reticulación: de 20 °C a 70 °C.

pH de reticulación: 9-14

Intervalos finales:

Concentración de HA o NaHA final: 5-40 mg/g

Intervalo de pH final: 6,0-8,0

Fuerza de extrusión: 5-15 N con una aguja de 27 G y una jeringa de 0,8 ml a de 12 a 50 mm/min

Fuerza de extrusión: 5-20 N con una aguja de 30 G y una jeringa de 0,8 ml a de 12 a 50 mm/min

5 Etapas de preparación:

(1) Etapa de hidratación

10 Se combinan el NaHA y el TMP mecánicamente, se homogenizan en sus formas sólidas, para lograr una mezcla íntima, y entonces se hidrata esta mezcla lentamente usando agitación mecánica con una disolución de NaOH 0,25 M.

(2) Etapa de reticulación

15 Se coloca la mezcla de la etapa (1) en un baño de agua a 50 °C durante 3 h.

(3) Etapa de neutralización y etapa de homogenización

20 Se añade una mezcla de tampón fosfato y HCl a la mezcla de gel reticulado para neutralizar la disolución a un pH de alrededor de 7, para alcanzar una concentración de NaHA de aproximadamente 25 mg/g, 38 mg/g o 50 mg/g.

(4) Etapa de diálisis

25 Entonces se dializa el gel frente a tampón fosfato durante aproximadamente 24 h. Luego se ajusta la concentración de NaHA hasta al menos aproximadamente 20 mg/g, por ejemplo, aproximadamente 23 mg/g, aproximadamente 24 mg/g, aproximadamente 25 mg/g, por ejemplo, hasta aproximadamente 30 mg/g.

(5) Etapa de esterilización

30 Entonces, se esteriliza el gel almacenado en jeringas con un autoclave.

Tabla 1

Condiciones de la realización de diversos geles usando el procedimiento del ejemplo 1

35

Número de gel	[NaHA] durante la reticulación (mg/g)	HA de HMW (%)	HA de LMW (%)	Contenido de TMP inicial (% en peso frente a HA)
3	90	100	0	100
4	90	100	0	200
6	90	80	20	300
7	90	100	0	300
10	100	80	20	250
11	90	100	0	150
12	90	100	0	200

Tabla 2

Características de los geles realizados usando el procedimiento del ejemplo 1

40

Número de gel	Fuerza de extrusión (N) jeringa de 0,8 ml, 27 G1/2	Concentración de NaHA (valor calculado)	G' (Pa) - 1 Hz	G'' (Pa) - 1 Hz	Tan delta - 1 Hz
3	7,4	ND	144	110	0,77
4	8,85	23,8	336	209	0,62
6	13,9±0,67	23,2	112	47	0,42
7	6,6±0,6	22,3	242	150	0,62
10	7,9±0,6	22,7	185,5	118,5	0,639
11	9,7±0,2	24,0	50	62	1,219
12	9,5±0,1	24,0	141	93	0,65

Demostración visual de cohesividad

Mientras que la ejecución de la prueba de compresión con un reómetro es cuantitativa, el gel se comprime a una

velocidad constante pero no puede verse. Otra manera de ejecutar una compresión más visualmente es comprimir los geles a peso constante, hasta que se alcanza un equilibrio cuando el gel se opone a una fuerza que es suficiente para sostener el peso por encima de él.

5 Se usan portaobjetos de microscopio convencionales (de aproximadamente 100 mm × 25 mm, y 0,1 mm de grosor) para presionar sobre 0,1 ml de un hidrogel y puede seguirse la forma del gel ya que los portaobjetos son de vidrio transparente. Cuanto más cohesivo es el gel con esta configuración, más grueso permanecerá el gel cuando lo comprima mediante el portaobjetos de vidrio. Pueden añadirse varios portaobjetos de vidrio para modificar el peso. Las formulaciones de gel pueden clasificarse por el grosor de gel final cuando se alcanza el equilibrio.

10 Debe tenerse en cuenta que esta prueba solo funciona con hidrogeles a base de HA. Si la formulación contiene partículas sólidas, la cohesividad puede sobreestimarse.

15 La figura 2 ilustra este efecto. Las diferencias entre un gel compuesto por una suspensión de partículas (Restylane-SubQ, figuras 2A y 2C, muy baja cohesividad, por debajo de 20 gmf) y un gel monofásico con alta cohesividad (figuras 2B y 2D, por encima de 60 gmf). Las imágenes muestran el estado de equilibrio con un portaobjetos de vidrio sobre los geles (figuras 2A y 2B) y cuatro portaobjetos de vidrio sobre los geles (figuras 2C y 2D). Los dibujos esquemáticos que complementan a las imágenes ilustran adicionalmente el efecto observado. Se usó un portaobjetos de vidrio para soportar el gel en todos los experimentos. La compresión de los geles se efectuó con uno (figuras 2A y 2B) o cuatro (figuras 2C y D) portaobjetos de vidrio, respectivamente. Los geles comprimidos en las imágenes y los dibujos se esbozan con una línea de puntos para una mejor comparación de su grosor. Las pruebas demuestran que el gel altamente cohesivo resiste la compresión mejor que el gel de baja cohesividad.

25 Podría prepararse una gama de diferentes geles reticulados usando los métodos de la presente invención, teniendo los geles un intervalo de propiedades amplio. Se ha descubierto que el módulo de elasticidad y viscosidad del gel aumenta con el contenido en TMP hasta que la solubilidad de TMP evita la reticulación adicional (generalmente, por encima del 300 % en peso) y proporciona geles fragmentados con dominios duros y dominios no reticulados.

30 Una característica general de los presentes geles a base de TMP es un módulo de viscosidad muy alto que proporciona buenas propiedades de fluidez aunque el módulo de elasticidad mostrado en la tabla 2 está todavía dentro de un intervalo que permite su uso como productos de relleno dérmico.

REIVINDICACIONES

1. Método de realización de un producto de relleno dérmico monofásico y cohesivo que comprende un ácido hialurónico (HA) reticulado con un trimetafosfato (TMP), en el que el método comprende las etapas de:
- 5
- mezclar al menos una sal de trimetafosfato con al menos un hialuronano (HA), con una razón en peso de TMP con respecto a HA comprendida entre 1:1 y 3:1, y preferiblemente comprendida entre 1,5:1 y 2:1;
 - disolver la mezcla de TMP-HA en una disolución acuosa con un pH de al menos 9, preferiblemente al menos 11 y lo más preferiblemente al menos 11, de modo que la concentración de HA está comprendida entre 80 y 100 mg/ml, y preferiblemente es de aproximadamente 90 mg/ml;
 - calentar la mezcla entre 20 °C y 70 °C durante de 30 min a 72 horas, haciendo que el HA se reticule con la sal de trimetafosfato para formar un gel monofásico y cohesivo;
 - retirar el TMP sin reaccionar y el exceso de sales;
 - homogeneizar y diluir el gel hasta su concentración de HA final;
 - llenar en jeringas; y
 - esterilizar el hidrogel mediante tratamiento en autoclave y/o haz de electrones.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
2. Método según la reivindicación 1, en el que el TMP comprende una sal de trimetafosfato seleccionada del grupo que consiste en trimetafosfato de sodio, trimetafosfato de calcio y trimetafosfato de bario.
3. Método según la reivindicación 1, en el que la concentración de HA final está comprendida entre 5 y 40 mg/g, preferiblemente entre 10 y 30 mg/g, y lo más preferiblemente entre 15 y 25 mg/g.
4. Método según la reivindicación 1, en el que el HA usado para la reticulación comprende al menos el 80 % en peso, preferiblemente al menos el 90 % en peso, lo más preferiblemente el 100 % en peso de un HA que tiene un peso molecular de al menos 2 000 000 Da o una viscosidad intrínseca de al menos 2,2 l/g.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el producto de relleno dérmico tiene una fuerza de compresión (Fn) de al menos 0,20 N (20 gmf), preferiblemente al menos 0,39 N (40 gmf), lo más preferiblemente al menos 0,59 N (60 gmf).
6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade una fracción de HA no reticulado en cualquier etapa después de la reticulación y está presente a una concentración de entre 0,1 y 3 mg/g, y preferiblemente entre 0,2 y 1,5 mg/g en la composición final.
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade al menos un glicosaminoglicano (GAG) no reticulado o reticulado en cualquier etapa después de la reticulación y está presente a una concentración de entre 1 y 40 mg/g.
8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade al menos un agente anestésico, preferiblemente un agente anestésico local, en cualquier etapa después de la reticulación y está presente a un porcentaje en peso de la composición total de entre el 0,1 y el 5 % en peso.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se añade al menos un agente antioxidante en cualquier etapa después de la reticulación y está presente a un porcentaje en peso de la composición total de entre el 0,001 y el 10 % en peso.

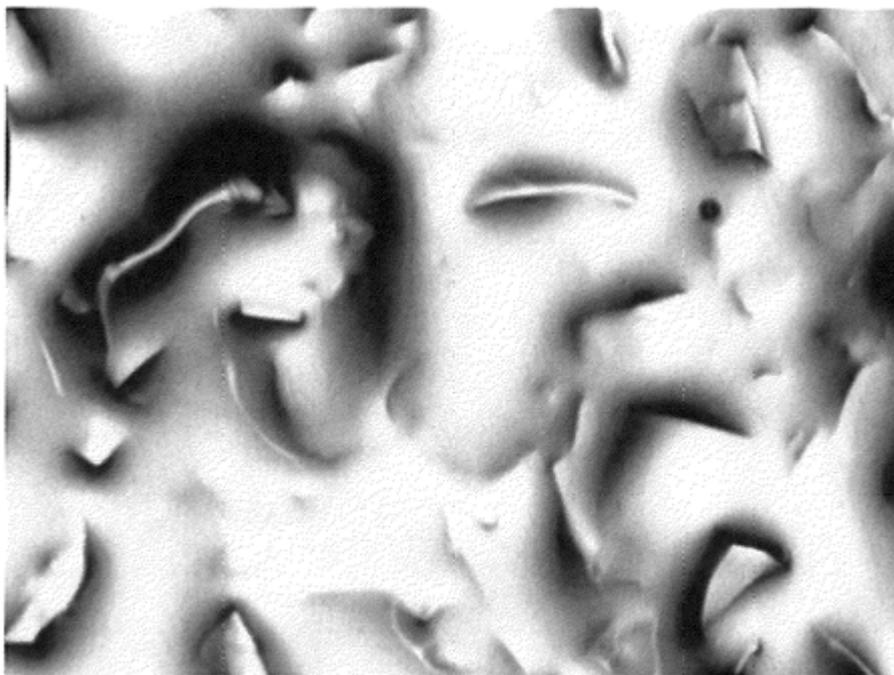


Figura 1A

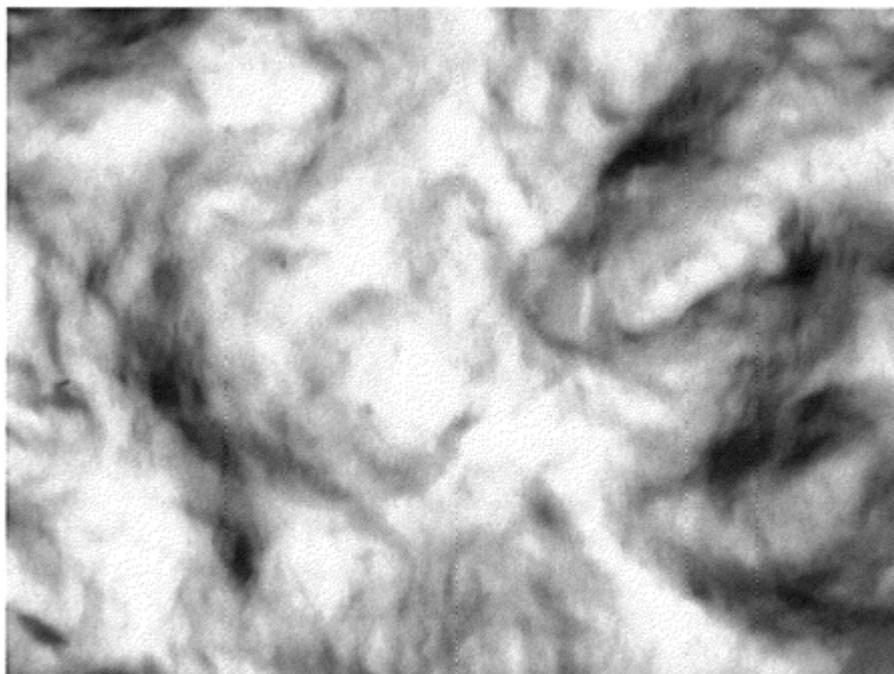


Figura 1B

Figura 2

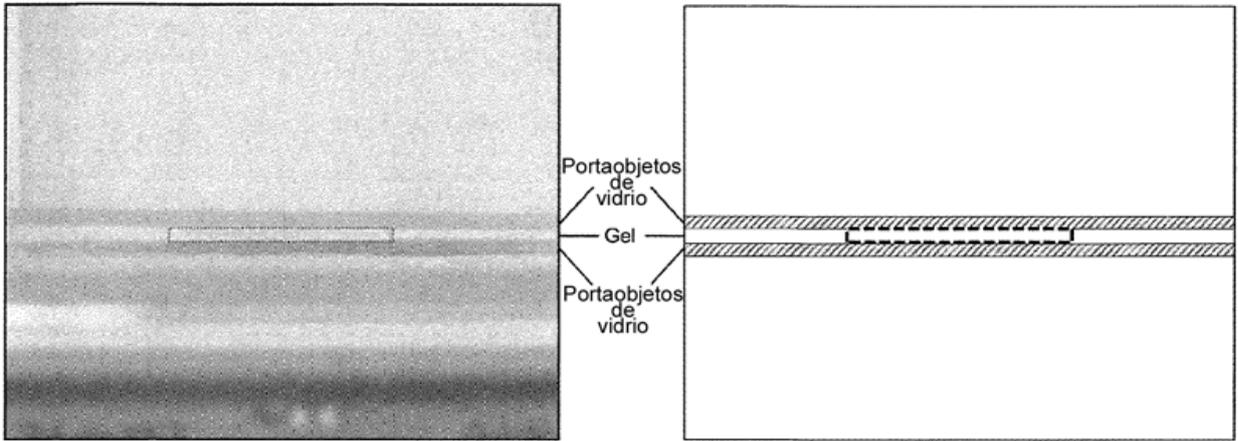


Figura 2A

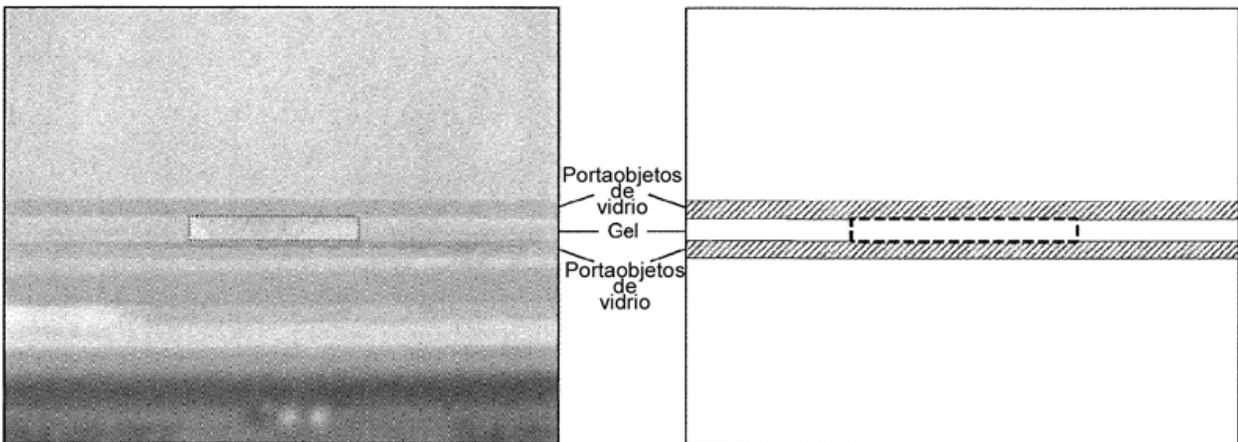
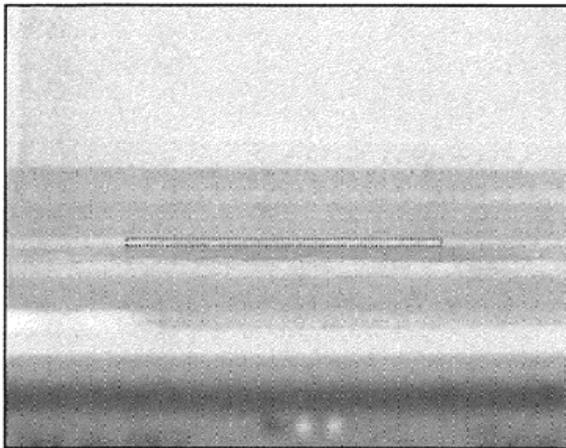


Figura 2B



Portaobjetos
de
vidrio

Gel

Portaobjetos
de
vidrio

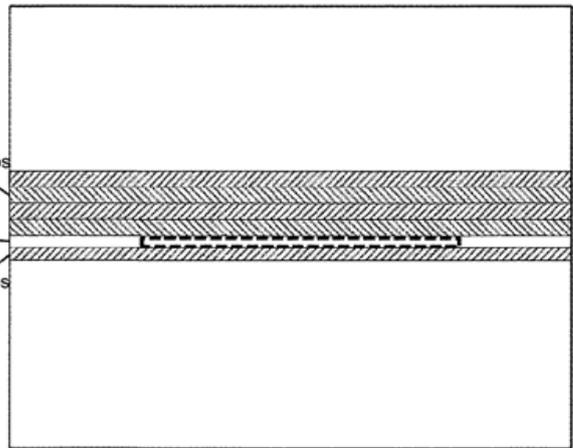
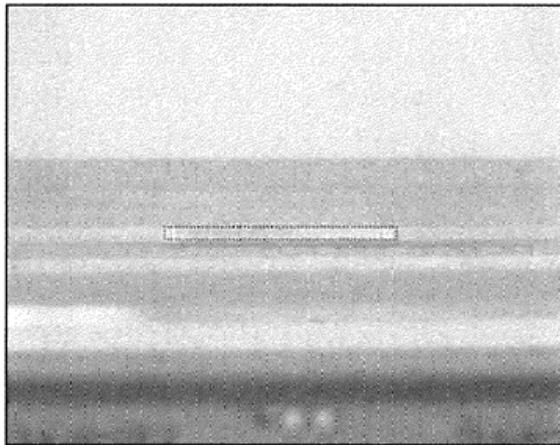


Figura 2C



Portaobjetos
de
vidrio

Gel

Portaobjetos
de
vidrio

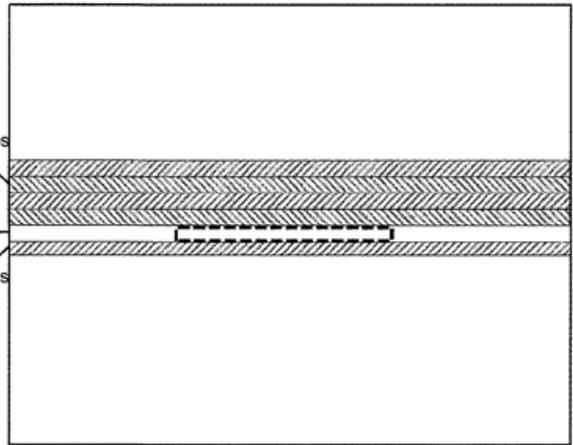


Figura 2D