

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 025 977**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2021** **PCT/IB2021/059825**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2022** **WO22090897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2021** **E 21807254 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 4232106**

54 Título: **Composición inyectable y uso de dicha composición**

30 Prioridad:

26.10.2020 IT 202000025264

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2025

73 Titular/es:

**INNATE S.R.L. (100.00%)
Viale Industria 11/13
15067 Novi Ligure (AL), IT**

72 Inventor/es:

**PANZIERI, FEDERICO;
AVIO, GIULIA y
CELINO, COSIMO**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 025 977 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

Composición inyectable y uso de dicha composición

La presente invención se refiere a una composición inyectable en forma de hidrogel, que comprende agua y ácido hialurónico.

5 El ácido hialurónico es un polisacárido natural muy biocompatible, presente en todos los tejidos humanos, y es uno de los componentes fundamentales de los tejidos conectivos. Se distribuye de forma ubicua en los tejidos y fluidos animales, en altas concentraciones en los fluidos sinoviales, en el humor vítreo y en la piel, y es el principal responsable de la viscosidad y la actividad lubricante del líquido sinovial. En el cartílago, el ácido hialurónico actúa como soporte para la agregación de proteoglicanos y proteínas.

10 El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano largo compuesto de disacáridos repetidos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina con alto peso molecular y alta viscosidad.

El ácido hialurónico se prepara actualmente en forma de gel a partir de un polvo en el que está presente como sal (hialuronato sódico), y en dicho gel forma micelas de agua gracias a su alta afinidad con el agua misma. A continuación, se forma un gel cristalino que, al inyectarse, consigue una durabilidad prolongada en los tejidos, ya que mantiene la biocompatibilidad.

15 El ácido hialurónico se utiliza por ejemplo en medicina estética para aumentar el volumen de los tejidos faciales, corregir arrugas, pliegues cutáneos, aumentar el volumen de los labios, y en general para corregir imperfecciones de la piel. En este caso, puede inyectarse en el interior de una cicatriz o a nivel de la capa dérmica superficial para tratamientos cutáneos y actuar como hidratante de la piel o incluso como sustancia de relleno y, por tanto, antiarrugas. Esta acción es posible gracias a las propiedades viscoelásticas e hidratantes del ácido hialurónico, presente de forma natural en la matriz extracelular de la piel con la función de regular la hidratación y la elasticidad. Su administración intradérmica permite aportar a los tejidos una buena cantidad de ácido hialurónico para contrarrestar el proceso de envejecimiento cutáneo.

20 Alternativamente, el ácido hialurónico se utiliza para la administración intraarticular, en el tratamiento de la artrosis, por ejemplo de rodilla, donde se encuentra de forma natural en el líquido sinovial, del que es la principal sustancia responsable de las altas capacidades lubricantes gracias a la viscosidad del mismo. El ácido hialurónico contribuye a lubricar la articulación y a amortiguar las tensiones mecánicas, por lo que tiene una función lubricante y otra amortiguadora. También protege el cartílago de la penetración de células inflamatorias y de las enzimas líticas que lo degradan.

25 En las infiltraciones intraarticulares, el preparado consiste generalmente en una sal sódica de una fracción de ácido hialurónico de alto peso molecular y alta pureza. La corta vida media de esta molécula a nivel articular significa que su eficacia no está simplemente ligada al restablecimiento de los niveles fisiológicos de ácido hialurónico en las articulaciones osteoartíticas. Las evaluaciones realizadas en pacientes con artrosis y otras artropatías que afectan a la rodilla han demostrado una acción que, en principio, ejerce una actividad antiinflamatoria de la molécula.

30 Los estudios de microartroscopia y los estudios ultraestructurales del cartílago articular y la membrana sinovial también han demostrado que existe una posible reparación de las lesiones articulares degenerativas en seres humanos tras el uso intraarticular del fármaco.

35 Las composiciones de este tipo deben hacer frente a la degradación del ácido hialurónico con el paso del tiempo; de hecho, esta degradación afecta a la llamada vida útil, es decir, a la duración del periodo desde la producción hasta la venta en el que la calidad total del producto debe mantenerse intacta, y sobre todo a la duración del efecto sobre el organismo tras la administración.

40 La duración del ácido hialurónico depende en gran medida del tipo de tratamiento al que se someta y de su composición. Pueden distinguirse dos categorías: el ácido hialurónico lineal y el ácido hialurónico reticulado. Para pasar del ácido hialurónico lineal al reticulado se utilizan agentes de reticulación especiales como el BDDE (1,4 butanodiol diglicidil éter) o el DVS (Divinil Sulfona).

45 Actualmente, las composiciones que presentan una mayor durabilidad son las que comprenden ácido hialurónico reticulado. Sin embargo, la presencia de trazas de BDDE u otros agentes de reticulación al final de la reacción de reticulación es problemática en varios aspectos, por ejemplo porque a corto plazo puede desencadenar acciones de reactividad intracutánea y a largo plazo puede provocar la aparición de granulomas subcutáneos.

50 Una causa importante de la degradación del ácido hialurónico es la acción de la enzima hialuronidasa. Esta enzima actúa muy eficazmente sobre el ácido hialurónico lineal, mientras que la estructura tridimensional del ácido hialurónico reticulado asumida en virtud del proceso de reticulación dificulta la acción de la enzima.

Por lo tanto, en el estado de la técnica, la solicitud de una mayor duración de la composición requiere el uso de ácido hialurónico reticulado, en detrimento de un aumento de los riesgos para la salud y la seguridad del usuario.

Se sabe que el uso de antioxidantes y estabilizantes, que actúan como protectores de las biomoléculas frente a las tensiones ambientales, como las altas temperaturas, garantiza una mayor durabilidad del ácido hialurónico.

5 El documento CN108578784A describe una composición de células madre de hidrogel biónico y un procedimiento de preparación de la misma. La composición de hidrogel biónico de células madre comprende un gel de hialuronato sódico, alginato sódico, un tensioactivo, un agente acondicionador isotónico, células madre derivadas de tejido adiposo, nicotinamida, EGF, un agente acondicionador del pH.

10 El documento WO2020104915A1, del mismo solicitante que la presente solicitud, describe una composición inyectable en forma de hidrogel, que comprende agua, ácido hialurónico y trehalosa para inhibir la acción de la hialuronidasa en estado inyectado de la composición, en la que dicho ácido hialurónico es de tipo lineal y comprende hialuronato sódico con un peso molecular medio comprendido entre 800 kDa y 2000 kDa, preferentemente entre 1200 kDa y 1500 kDa, y hialuronato sódico de bajo peso molecular inferior a 700 kDa, preferentemente entre 200 y 400 kDa.

Existe, por tanto, una necesidad no satisfecha en el estado de la técnica de una composición en forma de hidrogel que comprenda ácido hialurónico que garantice una mayor duración y menores riesgos para el paciente.

15 La presente invención responde a esta necesidad técnica y supera los límites expuestos anteriormente relacionados con las composiciones actualmente conocidas en el estado de la técnica y pretende constituir una solución funcional y ventajosa tanto como realización como como uso.

20 Estos objetos se obtienen, según la invención, proporcionando una composición inyectable en forma de hidrogel, que comprende agua, ácido hialurónico y nicotinamida (o niacinamida o vitamina B3) para inhibir la acción de la hialuronidasa en la condición inyectada de la composición, en la que dicho ácido hialurónico es lineal y comprende entre 1000 kDa y 4000 kDa de hialuronato sódico de alto peso molecular, preferentemente entre 1500 kDa y 3000 kDa.

El uso de ácido hialurónico lineal permite evitar los problemas para la salud del paciente que en cambio presenta el ácido hialurónico reticulado.

25 Desde este punto de vista, la presencia de nicotinamida en la composición se vuelve crucial, para contrarrestar la menor duración del ácido hialurónico lineal con respecto al ácido hialurónico reticulado.

De hecho, el Solicitante ha demostrado que, sorprendentemente, la nicotinamida tiene un efecto inhibidor sobre la hialuronidasa, actuando en consecuencia como protector del ácido hialurónico.

30 La nicotinamida es el precursor de importantes cofactores NAD y sus derivados fosfóricos (NADP); según el estado de la técnica, se considera comúnmente un agente válido en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel causadas por la formación de anticuerpos, y se sabe que realiza una acción antioxidante siendo un componente importante de coenzimas que participan en el transporte de oxígeno. También se sabe que tiene un efecto negativo sobre la producción de sebo, aumenta la síntesis de queratina y acelera la diferenciación de los queratinocitos con mejora de la función dermoepidérmica. Por último, se utiliza en enfermedades muy extendidas como el acné, la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y de contacto, la rosácea, la hiperpigmentación y en formulaciones antienvjecimiento.

35 Según el leal saber y entender del Solicitante, no existe ningún estudio del estado de la técnica que describa o anticipe el efecto inhibidor sobre la hialuronidasa por parte de la nicotinamida.

40 El ácido hialurónico reticulado tiene una forma tridimensional alterada que dificulta su ataque por la acción de la hialuronidasa, mientras que esto no ocurre para el ácido hialurónico lineal. Por lo tanto, la presente invención surge de la sorprendente observación de que el ácido hialurónico lineal puede protegerse de la nicotinamida enmascarando los sitios de acción de la hialuronidasa sobre el ácido hialurónico mediante la propia nicotinamida.

Además, la nicotinamida no causa problemas de toxicidad intracutánea, mientras que el ácido hialurónico reticulado sí.

45 Por lo tanto, la composición objeto de la presente invención es un sustituto válido y más seguro de los productos de ácido hialurónico reticulado de larga duración actualmente conocidos.

Según otra realización ejemplar, el ácido hialurónico se proporciona en porcentajes en peso comprendidos entre el 1,0% y el 3,0%.

Según un perfeccionamiento, dicho ácido hialurónico consiste en dicho hialuronato de sodio, exclusivamente de alto peso molecular.

50 En otra realización ejemplar, la nicotinamida se proporciona en porcentajes en peso entre 0,2% y 5,0%, preferentemente entre 0,6% y 2,0%.

- En la composición, la nicotinamida no sólo es un excipiente funcional adaptado para proteger el ácido hialurónico en virtud de su acción antioxidante, sino que también actúa contra la acción de la hialuronidasa, permitiendo mantener en el tiempo las características de viscosuplementación. Las pruebas experimentales han demostrado que en una composición sin nicotinamida, el ácido hialurónico es degradado por una hialuronidasa estándar al 50% al cabo de una hora; por el contrario, con una presencia de nicotinamida en los porcentajes descritos anteriormente, el ácido hialurónico se degrada sólo un 20% al cabo de una hora, mientras que los productos normales del mercado lo hacen en un 70%.
- En virtud de esta protección del ácido hialurónico en el tiempo, el producto acabado adquiere así una mayor estabilidad y una mayor durabilidad en el tiempo.
- La composición es particularmente ventajosa ya que por su naturaleza, el ácido hialurónico lineal de alto peso molecular es más duradero, pero también se degrada como los demás; por lo tanto, la acción protectora de la nicotinamida desempeña un papel importante en la prolongación de sus efectos en el tiempo.
- Las pruebas experimentales también han demostrado que, en virtud de la acción de la nicotinamida, la viscosidad del hidrogel disminuye sólo aproximadamente un 5% después de casi 2 años.
- La nicotinamida también actúa protegiendo el ácido hialurónico durante la esterilización y, una vez administrado el producto, ejerce una importante actividad adyuvante antiinflamatoria en el paciente. Las pruebas in vitro han demostrado que la composición tiene un marcado efecto antiinflamatorio.
- La composición puede comprender además ventajosamente excipientes para asegurar la estabilidad y funcionalidad de la misma.
- En una realización, se comprende cloruro de sodio. Esto permite ajustar la osmolaridad de la composición.
- En otra realización, se comprende un sistema tampón. Dicho sistema amortiguador puede ser de cualquier tipo adecuado.
- Preferentemente, el sistema tampón comprende fosfato sódico dibásico y fosfato sódico monobásico.
- El sistema tampón puede estar compuesto alternativamente de otras sales, por ejemplo, equivalentes de potasio, es decir, fosfato de potasio dibásico y fosfato de potasio monobásico.
- En otra variante, el sistema tampón puede ser un tampón citrato, que comprende ácido cítrico y citrato de sodio.
- El tampón puede proporcionarse en todas las formas de hidratación del mismo.
- Según una realización, dicho fosfato sódico dibásico está en el estado de hidratación anhidro y/o dihidrato y/o dodecahidrato y dicho fosfato sódico monobásico está en el estado de hidratación anhidro y/o dihidrato.
- De forma similar, tales estados de hidratación pueden proporcionarse en los casos mencionados anteriormente de un sistema tampón que comprende sales de potasio o un sistema tampón de citrato.
- También pueden proporcionarse aminoácidos en la composición.
- En este caso, la nicotinamida también actúa para proteger cualquier aminoácido añadido al producto.
- Ventajosamente, la composición tiene la apariencia de un gel transparente, condición importante para el control visual de las jeringas.
- En una realización, la composición está adaptada para ser utilizada en una inyección intraarticular en una articulación para aumentar las capacidades lubricantes del líquido sinovial de la articulación.
- En otra realización, la composición está adaptada para ser utilizada en una inyección intradérmica para la corrección de imperfecciones de la piel.
- En otra realización, la composición está adaptada para ser utilizada en una administración de PRP.
- El plasma rico en plaquetas es una técnica conocida utilizada para estimular y acelerar la curación de huesos y tejidos blandos. Esta técnica utiliza un volumen de plasma autólogo que tiene una concentración de plaquetas superior al valor de base. El número normal de plaquetas en la sangre oscila entre 150.000/ μ l y 350.000/ μ l, con una media de unas 200.000/ μ l. La concentración útil para el efecto regenerativo en huesos y tejidos blandos se reconoce generalmente como 1.000.000/ μ l de plaquetas, normalmente utilizadas en un volumen de 5 ml de plasma. El PRP suele inyectarse con ácido hialurónico, que ejerce una viscosuplementación necesaria para una administración satisfactoria. La composición de la presente invención ha demostrado ser particularmente ventajosa en este tipo de aplicación.

Un objeto de la presente invención es también el uso de la composición descrita anteriormente en una inyección intraarticular para aumentar las capacidades lubricantes del líquido sinovial de las articulaciones.

- 5 Un objeto de la presente invención es también el uso de la composición descrita anteriormente en una inyección intradérmica para corregir imperfecciones de la piel. La composición tiene un efecto hidratante sobre la piel y aporta firmeza, ya que actúa en el interior de las capas de la dermis, aumentando el volumen y obteniendo un efecto corrector de las imperfecciones cutáneas.

Un objeto de la presente invención es además el uso de la composición descrita anteriormente en una administración de PRP.

- 10 Estas y otras características de la invención y las ventajas resultantes de las mismas se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de una realización, preferente entre las ventajosas y diversas realizaciones de la invención, ilustrada meramente a modo de ejemplo, por lo tanto no limitativo, con referencia a la tabla siguiente.

Porcentaje en peso de los componentes

Agua para inyecciones según sea necesario hasta	100
Nicotinamida	0,800
Hialuronato sódico de alto peso molecular	2,000
Cloruro sódico	0,700
Fosfato sódico dibásico	0,150
Fosfato sódico monobásico	0,030

En esta realización, el hialuronato de sodio consiste exclusivamente en hialuronato de sodio de alto peso molecular.

La composición anterior presenta las siguientes características físicas, microbiológicas y químicas:

- 15
- pH: 6,50 - 7,50
 - osmolalidad: 270 - 400 mOsm/Kg
 - densidad: 1.000-1.015 g/cm³
 - aspecto: gel transparente
 - viscosidad: al menos 70 Pa s (70000 cP)
- 20
- título: concentración máxima de 25 mg/ml (esta concentración debe ser adecuada tanto para usos intradérmicos como intraarticulares).
 - Estéril
 - Endotoxinas <5 EU / mL

REIVINDICACIONES

1. Composición inyectable en forma de hidrogel, que comprende agua y ácido hialurónico,
caracterizada porque
comprende nicotinamida para inhibir la acción de la hialuronidasa en estado inyectado de la composición, en la
que dicho ácido hialurónico es de tipo lineal y comprende entre 1000 kDa y 4000 kDa de hialuronato sódico de alto
peso molecular.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el ácido hialurónico se proporciona en porcentajes en peso
comprendidos entre el 1,0% y el 3,0%.
3. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que la nicotinamida se proporciona en
porcentajes en peso comprendidos entre el 0,2% y el 5,0%.
4. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que está incluido el cloruro de sodio.
5. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores, en la que está incluido un sistema tampón que
comprende fosfato sódico dibásico y fosfato sódico monobásico.
6. Composición según la reivindicación 5, en la que dicho fosfato sódico dibásico está en estado de hidratación
anhidro y/o dihidrato y/o dodecahidrato y dicho fosfato sódico monobásico está en estado de hidratación anhidro
y/o dihidrato.
7. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores para su uso en una inyección intraarticular en
una articulación para aumentar las capacidades lubricantes del líquido sinovial de la articulación.
8. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores para su uso en una inyección intradérmica para
corregir imperfecciones de la piel.
9. Composición según una o más de las reivindicaciones anteriores para su uso en una administración de PRP.