

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 280**

51 Int. Cl.:

A61L 15/28 (2006.01)

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2011 PCT/US2011/056216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012 WO2012054311**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11776962 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2629809**

54 Título: **Hilos de ácido hialurónico reticulado y procedimientos de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

20.10.2010 US 405179 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

**ALLERGAN HOLDINGS FRANCE S.A.S. (100.0%)
4040 Campbell Avenue Suite 110
Menlo Park, CA 94025, FR**

72 Inventor/es:

**HORNE, KENNETH N.;
SHENOY, VIVEK;
JAYAKUMAR, NAVEEN y
GURTNER, GEOFFREY C.**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 618 280 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

Hilos de ácido hialurónico reticulado y procedimientos de preparación y uso de los mismos

5 CAMPO

La presente descripción se refiere en general a hilos de ácido hialurónico, procedimientos de preparación de dichos hilos y usos de los mismos, por ejemplo, en aplicaciones de estética (por ejemplo, remodelado del contorno facial, productos de aumento de los tejidos blandos), cirugía (por ejemplo, suturas), administración de fármacos, 10 tratamiento de heridas con presión negativa, vendaje de heridas húmedas y similares.

ANTECEDENTES

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal (es decir, glucosaminoglucano no sulfatado) que consiste en una unidad 15 de disacárido de β -D-N-acetilglucosamina y ácido β -D-glucurónico unidos de forma alterna que pueden representarse mediante la fórmula:

donde n es el número de unidades de repetición. A veces el ácido hialurónico se refiere por la nomenclatura (-4GlcUA β 1-3GlcNAc β 1-) $_n$ y es un componente principal de la matriz extracelular presente, por ejemplo, en el tejido 20 conjuntivo, epitelial y neural. El ácido hialurónico natural es muy biocompatible debido a que carece de especificidad de especies y órganos y a menudo se usa como un biomaterial en ingeniería tisular y como un ingrediente común en productos de aumento de los tejidos blandos.

El ácido hialurónico natural tiene una estabilidad *in vivo* baja debido a la rápida degradación enzimática y a la 25 hidrólisis y, en consecuencia, se han sintetizado varias formas de ácido hialurónico modificadas químicamente (por ejemplo, formas reticuladas, formas modificadas iónicamente, formas esterificadas, etc.) para abordar este problema. En la actualidad, el ácido hialurónico o las versiones reticuladas del mismo se usan en diversas formas de gel, por ejemplo como productos de aumento de los tejidos blandos, barreras de adhesión, y similares.

Sin embargo, existen problemas en el uso de los geles de ácido hialurónico o sus versiones reticuladas. En primer 30 lugar, la fuerza necesaria para dispensar geles de ácido hialurónico o sus versiones reticuladas es no lineal lo que provoca la expulsión inicial de una "gota" de gel de la que hablan muchos médicos cuando usan ácido hialurónico. En segundo lugar, la dispensación precisa de geles de ácido hialurónico en lugares específicos puede ser difícil dado que dichos geles tienen poca fuerza mecánica. Además, el gel ocupará el espacio de resistencia mínima lo que 35 hace que su uso en muchas aplicaciones (por ejemplo, en tratamiento de arrugas finas) sea problemático ya que el gel a menudo migrará a zonas espaciales no pretendidas dificultando el procedimiento cosmético y siendo posiblemente incluso peligroso. Muchos productos comunes de aumento de los tejidos blandos que se inyectan en el punto de tratamiento en forma de líquido o gel pueden migrar y/o provocar "bultos" antiestéticos cuyo tratamiento es doloroso. Además, estos productos de aumento de los tejidos blandos no se recomiendan para su uso cerca de los 40 ojos ya que la migración desde el punto de inyección puede provocar ceguera, necrosis tisular, y en casos raros, incluso un accidente cerebrovascular. Los clínicos consideran también que la realización de aumento de labios usando estos rellenos requiere mucho tiempo, y los pacientes encuentran los tratamientos en esta zona tan dolorosos que se aplican bloqueos nerviosos de forma rutinaria.

En consecuencia, existe la necesidad de nuevas formas físicas de ácido hialurónico o sus versiones reticuladas que 45 puedan dispensarse de manera uniforme en lugares específicos con independencia de la resistencia tisular, y sin el riesgo de migración. Además, sería beneficioso tener hilos que puedan resistir varios tipos de esterilización. Dichas formas nuevas tendrán usos especiales, por ejemplo, en aplicaciones estéticas o quirúrgicas, administración de fármacos, tratamiento de heridas y vendaje de heridas.

50

RESUMEN

Los procesos para fabricar hilos de ácido hialurónico se han divulgado ya antes. Estos procesos implican la 55 reticulación del ácido hialurónico durante el proceso de secado después de haber extruido los hilos. En la presente descripción, la reticulación del ácido hialurónico tiene lugar antes de la extrusión y el secado, aunque puede producirse todavía algo de reticulación durante la etapa de secado. Además, el ácido hialurónico reticulado puede someterse a secado e irradiación antes de su formulación en un gel de ácido hialurónico para extrusión y secado.

Se contempla que los hilos fabricados usando el proceso descrito en la presente memoria descriptiva se degraden

más lentamente que los hilos fabricados por procesos descritos antes. Además, se contempla que los hilos fabricados con ácido hialurónico reticulado que se han sometido a irradiación antes de la formulación del gel de ácido hialurónico se degraden más lentamente que los hilos que se someten a irradiación después de haber extruido y secado los hilos.

5

Además, se ha descubierto que el uso de ciertas proporciones de agente de reticulación y ácido hialurónico en la composición antes de la extrusión ofrece una composición que puede reticularse sustancialmente. Por tanto, la presente invención hace uso de una composición acuosa que comprende ácido hialurónico y éter diglicidílico de butanodiol, donde la relación en peso entre el ácido hialurónico y el agente de reticulación es de aproximadamente

10

1:2 a aproximadamente 10:1.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un hilo de ácido hialurónico reticulado, que comprende:

- 15 a) la combinación de ácido hialurónico y éter diglicidílico de butanodiol en una composición acuosa hasta que el ácido hialurónico se ha reticulado sustancialmente para proporcionar una composición reticulada sustancialmente, donde la proporción en peso entre ácido hialurónico y agente de reticulación en la etapa de combinación es de 1:2 a aproximadamente 10:1;
- 20 b) la extrusión de la composición reticulada para proporcionar un hilo mojado; y
- c) el secado del hilo mojado para proporcionar un hilo de ácido hialurónico reticulado.

La combinación de ácido hialurónico y agente de reticulación proporciona una composición que comprende ácido hialurónico modificado o activado. Este procedimiento comprende además la liofilización de la composición. La composición comprende hialurónico modificado/activado para proporcionar una composición reticulada o una

25

composición reticulada sustancialmente.

En otro aspecto, se proporciona un hilo de ácido hialurónico reticulado, preparado por el proceso de:

- a) combinación de ácido hialurónico y éter diglicidílico de butanodiol en una composición acuosa hasta que el ácido
- 30 hialurónico se ha reticulado sustancialmente para proporcionar una composición reticulada sustancialmente, donde la proporción en peso entre ácido hialurónico y agente de reticulación en la etapa de combinación es de 1:2 a aproximadamente 10:1;
- b) extrusión de la composición reticulada sustancialmente para proporcionar un hilo mojado; y
- 35 c) secado del hilo mojado para proporcionar un hilo de ácido hialurónico reticulado.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento de tratamiento de una arruga en un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

- 1) la inserción de un hilo proporcionado en la presente memoria descriptiva en la piel del paciente adyacente a o
- 40 debajo de la arruga; y
- 2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo de la arruga tratando así la arruga.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento no terapéutico para proporcionar un remodelado del contorno facial en un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho procedimiento

45

- 1) la inserción de un hilo proporcionado en la presente memoria descriptiva en la piel del paciente adyacente a o debajo de un lugar de tratamiento; y
- 2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo del lugar de tratamiento proporcionando así el remodelado del contorno facial.

50

En otro aspecto, se proporciona un kit de piezas que comprende un hilo tal como se proporciona en la presente memoria descriptiva y un dispositivo de administración, tal como una aguja.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55

La descripción se entiende mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee conjuntamente con los dibujos adjuntos. Debe resaltarse que, de acuerdo con la práctica común, las diversas características de los dibujos no están a escala. Al contrario, las dimensiones de las diversas características se han ampliado y reducido arbitrariamente con fines de claridad. En los dibujos se incluyen las siguientes figuras:

La Fig. 1A muestra una ilustración esquemática de ácidos hialurónicos reticulados. El filamento representa el HA y la mancuerna representa el agente de reticulación.

La Fig. 1B muestra una ilustración esquemática de un hilo que incluye ácidos hialurónicos reticulados.

5 La Fig. 2 muestra una representación esquemática de ácido hialurónico reticulado con éter diglicidílico de butanodiol (BDDE).

La Fig. 3 ilustra un hilo unido al extremo proximal de una aguja, en su totalidad (A = aguja; H = hilo).

La Fig. 4 muestra una aguja unida al hilo (A = aguja; H = hilo). La Fig. 4A ilustra una vista en primer plano de un hilo insertado en el diámetro interior de una aguja; y la Fig. 4B ilustra una vista en primer plano del extremo proximal de
10 una aguja maciza con el hilo superpuesto a la aguja.

La Fig. 5 muestra el tratamiento de una arruga. La Fig. 5A ilustra una arruga facial fina en la región periorbitaria de una persona; la Fig. 5B ilustra una aguja y el hilo insertado en la piel de la arruga en el margen medial; la Fig. 5C ilustra la aguja mientras se ajusta para pasar por debajo de la arruga; la Fig. 5D ilustra la aguja mientras sale en el margen lateral de la arruga; la Fig. 5E ilustra la aguja mientras se tira del hilo hacia el lugar que ocupaba
15 previamente debajo de la arruga; y la Fig. 5F ilustra el hilo implantado debajo de la arruga, habiendo cortado el hilo sobrante.

La Fig. 6 muestra el tratamiento de la calvicie o reimplante de cabello. La Fig. 6A ilustra una vista desde arriba de un hombre con una calvicie masculina típica; la Fig. 6B ilustra el lugar donde se desea reimplantar el cabello, teniendo en cuenta las líneas del cabello; la Fig. 6C ilustra una aguja curva con hilo incluido que se inserta en una línea
20 imaginaria donde se desea el reimplante de cabello; la Fig. 6D ilustra la aguja mientras atraviesa la línea imaginaria, y sale de la piel; la Fig. 6E ilustra la aguja mientras se tira de ella distalmente, tirando a lo largo el hilo en el lugar deseado; y la Fig. 6F ilustra las tijeras usadas para cortar el hilo sobrante.

La Fig. 7 muestra el tratamiento de una arruga. La Fig. 7A ilustra una vista en sección transversal de un pliegue o una arruga; la Fig. 7B ilustra un hilo implantado debajo de una arruga que todavía no se ha hidratado; y la Fig. 7C
25 ilustra un hilo implantado debajo de una arruga que está totalmente hidratado y ha aplanado el aspecto superficial de la arruga.

La Fig. 8 muestra el tratamiento de un tumor. La Fig. 8A ilustra un páncreas humano con un tumor; la Fig. 8B ilustra una aguja curva con un hilo unido a la misma; la Fig. 8C ilustra una aguja curva que atraviesa el tumor en el páncreas; y la Fig. 8D ilustra el resultado final de las implantaciones repetidas del hilo.

30 La Fig. 9 muestra la reconstrucción de un pezón. La Fig. 9A ilustra múltiples capas de espirales concéntricas de hilo, conformadas para representar un pezón humano; la Fig. 9B ilustra el implante de la Fig. 9A en sección transversal; y la Fig. 9C ilustra cómo se usaría un implante de hilo arrollado para la reconstrucción de un pezón.

La Fig. 10 ilustra cómo podría usarse una aguja y un hilo para colocar un hilo en un lugar lineal específico con el fin de promover el nuevo crecimiento de un nervio o un vaso en una línea específica.

35 La Fig. 11A muestra la colocación de hilos en una orientación relativamente paralela para el remodelado del contorno facial en el surco lagrimal (Hilos 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Esta figura muestra también la colocación del hilo para el remodelado del contorno facial del pliegue nasolabial (Hilos 7 y 8). Los hilos pueden colocarse en la epidermis, la dermis, las capas subcutáneas, o combinaciones de las mismas.

La Fig. 11B muestra la colocación de hilos en forma cruzada para el remodelado del contorno facial en el surco lagrimal (Hilos 1, 2, 3, 4, 5, y 6). Los hilos pueden colocarse en la epidermis, la dermis, las capas subcutáneas, o
40 combinaciones de las mismas.

La Fig. 11C muestra una sección transversal de las capas dérmicas donde los hilos se han suministrado en diversas capas, que incluyen la epidermis, la dermis y las capas subcutáneas en planos paralelos.

La Fig. 11D muestra una sección transversal tridimensional de las capas dérmicas en forma cruzada o de tipo
45 hamaca. Tal vez no sea fácil ver en la figura que los hilos pueden estratificarse en las diversas capas para mejorar el contorno.

La Fig. 12 muestra una representación esquemática para la preparación de los hilos de acuerdo con los procedimientos de la presente descripción.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

1. Definiciones

A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria
55 descriptiva tienen el mismo significado que entienden normalmente los expertos en la materia a los que se dirige la presente descripción. Tal como se usan en la presente memoria descriptiva los términos siguientes tienen el siguiente significado.

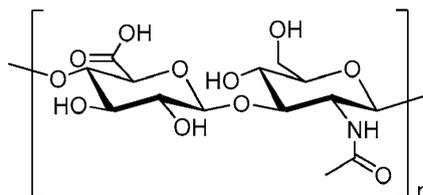
Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "que comprende" o "comprende" pretende indicar

que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos enumerados, pero sin excluir otros. "Que consiste esencialmente en" cuando se usa para definir composiciones y procedimientos, significará que se excluyen otros elementos de cualquier significado esencial para la combinación para el fin declarado. Así, una composición que consiste esencialmente en los elementos tal como se define en la presente memoria descriptiva no excluiría otros materiales o etapas que no afecten materialmente a la o las características básicas y novedosas de la descripción reivindicada. "Que consiste en" significará que se excluyen más que los oligoelementos de otros ingredientes y etapas sustanciales del procedimiento. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición se sitúan dentro del alcance de la presente descripción.

- 5 10 El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad y concentración, que incluye un intervalo, indica aproximaciones que pueden variar en (+) o (-) el 10%, el 5% o el 1%.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "hilo" se refiere a una forma larga, fina y flexible de un material. El hilo de la descripción puede tener diversas formas de sección transversal que se exponen más adelante.

El término "ácido hialurónico" o "HA" se refiere al polímero que tiene la fórmula:



20

donde n es el número de unidades de repetición. Todas las fuentes de ácido hialurónico son útiles en la presente descripción, lo que incluye fuentes bacterianas y aviares. Los ácidos hialurónicos útiles en la presente descripción tienen un peso molecular de aproximadamente 0,5 MDa (mega Dalton) a aproximadamente 3,0 MDa. En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 0,6 MDa a aproximadamente 2,6 MDa y en otra realización más, el peso molecular es de aproximadamente 1,4 MDa a aproximadamente 1,6 MDa. El término "ácido hialurónico modificado o activado" se refiere a un HA que está reticulado parcialmente lo que significa que la reacción de reticulación no se ha completado totalmente.

- 25 30 El término "condiciones ambientales" pretende referirse a las condiciones ambientales típicas y preferentemente, a una presión de aproximadamente 1 atmósfera y/o una temperatura de 5 a aproximadamente 40, y preferentemente 20 a 30°C. En algunas realizaciones las condiciones ambientales comprenden una humedad relativa de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80%.

35 Al menos una parte del hilo está reticulada. El término "reticulado" pretende referirse a dos o más cadenas de polímeros de ácido hialurónico que se han unido por enlaces covalentes a través de un agente de reticulación. Dicha reticulación se diferencia de la deshidratación intermolecular o intramolecular que produce la formación de lactona o anhídrido en una única cadena de polímeros o entre dos o más cadenas. Se contempla también que en los hilos puede producirse una reticulación intramolecular.

40

Los "agentes de reticulación" contienen al menos dos grupos reactivos que crean enlaces covalentes entre dos o más moléculas. Los agentes de reticulación pueden ser homobifuncionales (es decir, tienen dos extremos reactivos que son idénticos) o heterobifuncionales (es decir, tienen dos extremos reactivos diferentes). Los agentes de reticulación deben comprender grupos funcionales complementarios a los del ácido hialurónico de manera que la reacción de reticulación pueda avanzar. En una realización, la reticulación no forma ácido hialurónico esterificado. Los agentes de reticulación adecuados incluyen, a modo sólo de ejemplo, éter diglicídico de butanodiol (BDDE), divinilsulfona (DVS) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (EDC), o una combinación de los mismos. De acuerdo con la presente invención, el agente de reticulación es BDDE.

- 45 50 El término "reticulado sustancialmente" significa que al menos aproximadamente el 50% de la reacción de reticulación se ha completado. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 75% de la reacción de reticulación se ha completado. En otras realizaciones más, al menos aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90% o incluso aproximadamente el 100% de la reticulación del medio que al menos aproximadamente. En algunas

realizaciones, al menos aproximadamente el 75% de la reacción de reticulación se ha completado. En otras realizaciones más, al menos aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90% o incluso aproximadamente el 100% de la reacción de reticulación se ha completado. Para determinar la cantidad de reticulación que ha tenido lugar pueden usarse diversos procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de exclusión de tamaños, dispersión de luz, viscosidad o reometría, etc.. Esto no quiere decir que el HA esté reticulado al 50%, sino que el porcentaje está relacionado con la cantidad de reticulación posible, que se determina mediante la cantidad de HA y la cantidad de agente de reticulación.

"Velocidad de degradación" se refiere a la degradación *in vitro* e *in vivo*. La cantidad de degradación puede medirse de diversas formas, que incluyen el ensayo *in vitro* descrito en el Ejemplo 12.

El término "humedad porcentual" pretende referirse al porcentaje total de agua en peso. En una realización, el porcentaje de hidratación es de aproximadamente el 30% o menos, o alternativamente, aproximadamente el 15% o menos, o alternativamente, aproximadamente el 10% o menos. Puede medirse normalmente por valoración de Karl Fisher.

El término "resistencia a la tracción final" pretende referirse a la resistencia a la tracción del hilo que se ha normalizado con respecto al área en sección transversal. El término "resistencia a la tracción" pretende referirse a la carga máxima que un hilo puede resistir sin fallar cuando se somete a tracción. En una realización, se contempla que la resistencia a la tracción final es suficiente para tirar del hilo a través de la piel y manipularlo una vez que está en la piel de manera que la integridad del hilo no se vea comprometida sustancialmente, por ejemplo, por la rotura o la segmentación. Se contempla que los hilos tienen preferentemente una resistencia a la tracción final de aproximadamente 3 kpsi ("kilolibras por pulgada al cuadrado") o más, o 5 kpsi o más, o 10 kpsi o más, o 15 kpsi o más o 20 kpsi o más o 50 kpsi o más o 75 kpsi o más.

Los hilos pueden prepararse en diversas formas. El término "sustancialmente cilíndrico" se refiere a un hilo donde la sección transversal del hilo es redonda. El término "sustancialmente" tal como se usa para referirse a las formas de los hilos significa que al menos el 50% del hilo tiene la forma descrita. El término sustancialmente se usa también para comprender los hilos que tienen diversas formas a lo largo de la longitud del hilo. Por ejemplo, un hilo podría ser sustancialmente cilíndrico pero los extremos del hilo podrían ser cónicos. Los hilos sustancialmente cilíndricos pueden proporcionarse cuando el ángulo de contacto de la mezcla acuosa y el sustrato sobre el que se extrude tienen un ángulo de contacto en equilibrio superior a aproximadamente 90 grados.

El término "sustancialmente en forma de D" se refiere a un hilo donde la sección transversal tiene forma de D o es sustancialmente semicircular. Los hilos sustancialmente en forma de D tienen un lado plano y un lado sustancialmente redondo. Los hilos sustancialmente en forma de D pueden proporcionarse cuando el ángulo de contacto de la mezcla acuosa y el sustrato sobre el que se extrude tienen un ángulo de contacto en equilibrio de aproximadamente 90 grados.

El término "sustancialmente en forma de cinta" se refiere a un hilo donde el grosor del hilo es inferior a aproximadamente el 50% de la anchura del hilo. En algunas realizaciones, la sección transversal es sustancialmente rectangular. Los hilos en forma de cinta pueden proporcionarse cuando el ángulo de contacto de la mezcla acuosa y el sustrato sobre el que se extrude tienen un ángulo de contacto en equilibrio de menos de aproximadamente 90 grados. Alternativamente, los hilos en forma de cinta pueden formarse cortando un gel húmedo para conseguir la forma en sección transversal deseada. "En forma de cinta" puede incluir también formas que son sustancialmente elipsoidales. El término "sustancialmente elipsoidal" se refiere a un hilo donde la sección transversal es sustancialmente alargada o elíptica.

El término "agente terapéutico" puede incluir uno o más agentes terapéuticos. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es un anestésico, que incluye pero no se limita a, lidocaína, xilocaína, novocaína, benzocaína, prilocaína, ripivacaína, propofol o combinaciones de los mismos. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico incluye, pero no se limita a, epinefrina, efedrina, aminofilina, teofilina o combinaciones de las mismas. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es toxina botulínica. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es laminina-511. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es glucosamina, que puede usarse, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad regenerativa de las articulaciones. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es un antioxidante, que incluye pero no se limita a, vitamina E o ácido retinoico todo *trans* tal como retinol. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico incluye células madre. En otra más de las realizaciones anteriores, el agente terapéutico es insulina, un factor de crecimiento como, por ejemplo, NGF (factor de crecimiento

nervioso), BDNF (factor neurotrófico derivado del encéfalo), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) o Purmorfamina Deferoxamina NGF (factor de crecimiento nervioso), dexametasona, ácido ascórbico, 5-azacitidina, pirrolopirimidina disustituída en 4,6, cardiogenoles, ADNc, ADN, ARNi, BMP-4 (proteína morfogénica ósea 4), BMP-2 (proteína morfogénica ósea 2), un agente antibiótico tal como, por ejemplo, β lactamas, quinolonas que incluyen
 5 fluoroquinolonas, aminoglucósidos o macrólidos, un agente antifibrótico, que incluye pero no se limita a, factor de crecimiento de los hepatocitos o Pirfenidona, un agente anticicatrizante, como, por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-TGF-b2 (AMc rhAnti-TGF-b2), un péptido como, por ejemplo, péptido de unión a cobre GHK, un agente de regeneración tisular, un esteroide, fibronectina, una citocina, un analgésico como, por ejemplo, Tapentadol HCl, opiáceos (por ejemplo, morfina, codona, oxicodona, etc.), un antiséptico, interferón alfa, beta o gamma, EPO,
 10 glucagones, calcitonina, heparina, interleucina-1, interleucina-2, filgrastim, una proteína, HGH, hormona luteinizante, factor natriurético auricular, Factor VIII, Factor IX o una hormona foliculoestimulante.

El término "agente potenciador del poder lubricante" pretende referirse a una sustancia o solución que cuando se pone en contacto con el hilo seco, actúa para lubricar el hilo seco. Un agente potenciador del poder lubricante puede
 15 comprender, por ejemplo, agua y/o un alcohol, un tampón acuoso, y puede comprender además agentes adicionales como polietilenglicol, ácido hialurónico y/o colágeno.

El término "carga de rotura" pretende referirse al peso máximo que, cuando se aplica al hilo, hace que el hilo falle. Por "fallo" se entiende que el hilo puede romperse o segmentarse o perder de otro modo su integridad estructural.
 20 En algunas realizaciones, la tensión de rotura es de aproximadamente 0,1 libras o 0,22 kilogramos o más.

El término "composición acuosa" o "mezcla acuosa" u otras composiciones de materia que las incluyen usadas en la presente memoria descriptiva pretende referirse a una composición acuosa que comprende agua, ácido hialurónico y un éter diglicídico de butanodiol que es útil para su uso en un extrusor para fabricar fibras. En algunas
 25 realizaciones, la composición puede comprender además un tampón de manera que el pH de la solución cambia muy poco con la adición de componentes de la composición. El pH de la composición con tampón es normalmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 10. En ciertas realizaciones el pH es aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, el pH es superior a aproximadamente 9 o aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el pH puede ajustarse añadiendo una cantidad apropiada de una base adecuada, tal como Na_2CO_3 o NaOH. En algunas
 30 realizaciones, la composición acuosa con tampón comprende suero salino con tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la composición acuosa con tampón comprende tris(hidroximetil)aminometano (Tris), que tiene la fórmula $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$. En algunas realizaciones, se añaden solutos adicionales para ajustar la osmolaridad y las concentraciones de iones, tales como cloruro de sodio, cloruro de calcio y/o cloruro de potasio.

35 El término "tampón" pretende referirse a una solución que comprende una mezcla de un ácido débil y su base conjugada o una base débil y su ácido conjugado. Las soluciones tampón incluyen, pero no se limitan a, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, ácido L-(+)-tartárico, ácido D-(-)-tartárico, ACES, ADA, ácido acético, acetato de amonio, bicarbonato de amonio, citrato de amonio, formato de amonio, oxalato de amonio, fosfato de amonio, fosfato de sodio y amonio, sulfato de amonio, tartrato de amonio, BES, BICINA, BIS-TRIS,
 40 bicarbonato, ácido bórico, CAPS, CHES, acetato de calcio, carbonato de calcio, citrato de calcio, citrato, ácido cítrico, dietanolamina, EPP, sal disódica de ácido etilendiamintetraacético, solución de ácido fórmico, Gly-Gly-Gly, Gly-Gly, glicina, HEPES, imidazol, acetato de litio, citrato de litio, MES, MOPS, acetato de magnesio, citrato de magnesio, formato de magnesio, fosfato de magnesio, ácido oxálico, PIPES, suero salino con tampón de fosfato, D-tartrato de potasio de piperacina, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, cloruro de
 45 potasio, citrato de potasio, formato de potasio, oxalato de potasio, fosfato de potasio, ftalato de potasio, tartrato de sodio y potasio, tetraborato de potasio, tetraoxalato de potasio deshidratado, solución de ácido propiónico, solución de tampón de STE, 5,5-dietilbarbiturato de sodio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, bitartrato de sodio monohidratado, carbonato de sodio, citrato de sodio, cloruro de sodio, formato de sodio, oxalato de sodio, fosfato de sodio, pirofosfato de sodio, tartrato de sodio, tetraborato de sodio, TAPS, TES, TNT, TRIS-glicina, TRIS-acetato,
 50 suero salino con tampón TRIS, TRIS-HCl, TRIS fosfato-EDTA, tricina, trietanolamina, trietilamina, acetato de trietilamonio, fosfato de trietilamonio, acetato de trimetilamonio, fosfato de trimetilamonio, acetato de Trizma[®], base de Trizma[®], carbonato de Trizma[®], clorhidrato de Trizma[®] o maleato de Trizma[®].

El término "disolvente acuoso" pretende referirse a una composición acuosa no tóxica y no inmunógena. El
 55 disolvente acuoso puede ser agua y/o un alcohol, y puede comprender además tampones, sales y otros solutos no reactivos.

El término "ángulo de contacto" o "ángulo de contacto en equilibrio" se refiere a una medida de la afinidad de un líquido por un sólido y cuantifica el grado de extensión de una gota de líquido cuando se coloca en el sólido. En el

caso de la descripción, el líquido es la mezcla acuosa y la superficie sólida o rígida es el sustrato en el que se extrude la composición. El ángulo de contacto es una medida del ángulo que forma el borde de una gota ideal con una superficie plana. Cuanto menor es el ángulo de contacto, mayor es la atracción entre la superficie y el líquido. Por ejemplo, el agua se extiende casi por completo en vidrio y tiene un ángulo de contacto muy bajo de casi 0 5 grados. En cambio, el mercurio forma perlas y se extiende muy poco; su ángulo de contacto es muy grande.

2. Composiciones de ácido hialurónico reticulado

El procedimiento tal como se especifica en la reivindicación 1 comprende la combinación de una composición acuosa que comprende ácido hialurónico y éter diglicídico de butanodiol, donde la relación en peso del ácido hialurónico y el agente de reticulación es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1, por ejemplo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1. En una realización, la proporción es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 1,5:1. En otra realización, la proporción es aproximadamente 2:1.

Dicha composición acuosa puede comprender además agua, donde la concentración del ácido hialurónico puede ser de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2%, o del 0,1% a aproximadamente el 1%, o de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 0,75% p/p, tal como aproximadamente del 0,40% a aproximadamente el 0,55%. En otra realización de la presente descripción, la concentración del ácido hialurónico puede ser de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 15%.

Dicha composición acuosa puede excluir componentes que tienen un peso molecular medio de hasta aproximadamente 14 kDa a aproximadamente 100 kDa o hasta aproximadamente 200 kDa. En otra realización, dicha composición acuosa puede excluir componentes que tienen un peso molecular de hasta aproximadamente 12 kDa. La cantidad no incluye ningún agente de reticulación.

En otra realización de la presente descripción, el procedimiento tal como se especifica en las reivindicaciones puede comprender además la liofilización de la composición reticulada antes de la extrusión para proporcionar una composición liofilizada donde la composición recién descrita está liofilizada. Antes de la liofilización, la composición puede someterse opcionalmente a diálisis o diafiltración. Normalmente, esta etapa se realiza para eliminar el agente de reticulación sin reaccionar o los subproductos de reticulación. A continuación la composición liofilizada puede ser esterilizada opcionalmente por irradiación por haz electrónico para proporcionar una composición liofilizada esterilizada. La composición liofilizada (y opcionalmente esterilizada) puede formularse mediante rehidratación. Los sólidos de HA pueden ser de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 25% basándose en el peso total en la formulación rehidratada.

Dentro de los aspectos y realizaciones divulgados en la presente memoria descriptiva, en una realización de la presente descripción, el ácido hialurónico de dicha composición acuosa comprende ácido hialurónico que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1 MDa a aproximadamente 3,5 MDa. En otra realización de la presente descripción, el ácido hialurónico de dicha composición acuosa comprende ácido hialurónico que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1,2 MDa a aproximadamente 3 MDa, de aproximadamente 1,4 MDa a aproximadamente 2,5 MDa o de aproximadamente 1,6 MDa a aproximadamente 2 MDa. En otra realización más de la presente descripción, el peso molecular es aproximadamente 1,7 MDa. También puede emplearse una mezcla de ácidos hialurónicos que tenga diferentes pesos moleculares.

De acuerdo con la invención, el agente de reticulación es éter diglicídico de butanodiol (BDDE)

que no está unido por enlaces covalentes al ácido hialurónico cuando se combina tal como se indica en la reivindicación 1.

De acuerdo con el procedimiento indicado en la reivindicación 1, se proporciona un hilo que comprende una composición que comprende un ácido hialurónico reticulado esterilizado que tiene una velocidad de degradación comparable o superior a la velocidad de degradación de ácido hialurónico reticulado antes de la esterilización.

En otra realización, el hilo puede tener una carga de rotura de 0,1 libras o más. En otra realización, el hilo puede estar trenzado, enrollado, estratificado o tejido para formar un material. En otra realización, el hilo puede ser sustancialmente cilíndrico, sustancialmente en forma de D, sustancialmente en forma de cinta o sustancialmente elipsoidal. En otra realización, el hilo puede comprender además un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en un agente terapéutico, un agente diagnóstico, un agente potenciador de la fibrogenia, un agente potenciador del poder lubricante, un agente que impide la biodegradabilidad y combinaciones de los mismos.

En una realización, los hilos tal como se divulga en la presente memoria descriptiva pueden tener una elasticidad a lo largo de su longitud de menos de aproximadamente el 150%, o aproximadamente el 100%, o aproximadamente el 50%, o aproximadamente el 25%, o menos de aproximadamente el 50%. En otra realización, las composiciones reticuladas y los hilos tal como se divulga en la presente memoria descriptiva no pueden ser viscoelásticos. En otra realización, las composiciones y los hilos tal como se divulga en la presente memoria descriptiva no pueden ser biomateriales termoplásticos amorfos. En una realización, las composiciones y los hilos tal como se divulga en la presente memoria descriptiva no pueden comprender colágeno y/o ácido órtico.

10 3. Procedimientos de preparación de los hilos

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar un hilo de ácido hialurónico, que comprende:

- 15 a) la combinación de ácido hialurónico y éter diglicidílico de butanodiol en una composición acuosa hasta que el ácido hialurónico se ha reticulado sustancialmente para proporcionar una composición reticulada donde la proporción en peso entre ácido hialurónico y agente de reticulación en la etapa de combinación es de 1:2 a aproximadamente 10:1;
- b) la extrusión de la composición reticulada para proporcionar un hilo mojado; y
- 20 c) el secado del hilo mojado para proporcionar un hilo de ácido hialurónico reticulado.

En otro aspecto, se proporciona un hilo de ácido hialurónico reticulado, preparado por el proceso de:

- 25 a) combinación de ácido hialurónico y éter diglicidílico de butanodiol en una composición acuosa hasta que el ácido hialurónico se ha reticulado sustancialmente para proporcionar una composición reticulada sustancialmente donde la proporción en peso entre ácido hialurónico y agente de reticulación en la etapa de combinación es de 1:2 a aproximadamente 10:1;
- b) extrusión de la composición reticulada sustancialmente para proporcionar un hilo mojado; y
- c) secado del hilo mojado para proporcionar un hilo de ácido hialurónico reticulado.

30 En algunas realizaciones, después de combinar el HA y el agente de reticulación, la composición se liofiliza. Se contempla que cuando el BDDE se combina con el HA, el HA se activa, y la reticulación tiene lugar durante la liofilización cuando el BDDE está más concentrado. Se contempla además que la reticulación puede continuar durante la etapa de secado.

35 Dentro de los dos aspectos indicados anteriormente, en otra realización, la proporción entre ácido hialurónico y agente de reticulación es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1. En una realización, la proporción es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 1,5:1. En otra realización, la proporción es aproximadamente 2:1.

40 En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de esterilización de la composición reticulada sustancialmente antes de la extrusión. En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de esterilización del hilo mojado antes del secado. En otra realización, la etapa de esterilización comprende esterilización por haz electrónico. Se contempla que las composiciones también pueden esterilizarse mediante otros diversos procedimientos, que incluyen óxido de etileno y autoclave. Estos procedimientos de esterilización pueden
45 emplearse en todas las etapas de esterilización del proceso descrito en la presente memoria descriptiva.

En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de liofilización de la composición antes de la extrusión para proporcionar una composición liofilizada. En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de diálisis de la composición antes de la liofilización para proporcionar una composición dializada seca.

50

En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de diálisis de la composición antes de la extrusión para proporcionar una composición reticulada sustancialmente dializada. En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de esterilización de la composición reticulada sustancialmente dializada seca para proporcionar una composición reticulada sustancialmente dializada seca esterilizada. En otra realización, la etapa de
55 esterilización comprende esterilización por haz electrónico o esterilización en autoclave o esterilización con óxido de etileno.

En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de hidratación de la composición reticulada sustancialmente dializada seca esterilizada para proporcionar la composición reticulada sustancialmente. En otra

realización, la etapa de hidratación comprende un tampón.

En otra realización, la composición reticulada sustancialmente dializada excluye los componentes que tienen un peso molecular medio de menos de aproximadamente 14 kDa, o menos de aproximadamente 12 kDa.

5

En otra realización, la etapa de secado comprende de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, o aproximadamente 48 horas. En otra realización, el procedimiento comprende además la etapa de aplicación al hilo de ácido hialurónico seco de una cantidad suficiente de un agente terapéutico, un agente diagnóstico, un agente potenciador de la fibrogenia, un agente que impide la biodegradabilidad, un agente potenciador del poder lubricante o combinaciones de los mismos, seguido opcionalmente por la etapa de nuevo secado del hilo.

10

En otra realización, la etapa de extrusión comprende la extrusión del hilo mojado en un sustrato. En otra realización, el sustrato se selecciona de entre el grupo que consiste en politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido, nailon, tereftalato de polietileno (PET), poliestireno, silicio, poliuretano y celulosa activada.

15

El agente de reticulación es éter diglicidílico de butanodiol.

4. Procedimientos de uso de los hilos de ácido hialurónico reticulado

20 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento no terapéutico de tratamiento de una arruga en un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

1) la inserción de un hilo proporcionado en la presente memoria descriptiva en la piel del paciente adyacente a o debajo de la arruga; y

25

2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo de la arruga tratando así la arruga.

En otra realización, las etapas 1) y 2) se realizan de 2 a 6 veces. En otra realización, el hilo se inserta mediante una aguja. En otra realización, el procedimiento comprende además la retirada de la aguja de la piel. En otra realización, el procedimiento comprende además la hidratación del hilo. En otra realización, antes de la etapa 1), se aplica al hilo un agente potenciador del poder lubricante.

30

En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un procedimiento de tratamiento de una herida en un sujeto que comprende la fijación del vendaje de la herida proporcionado en la presente memoria descriptiva a la herida del sujeto necesitado del mismo. En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un procedimiento de uso de la sutura proporcionada en la presente memoria descriptiva en aplicaciones quirúrgicas. En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un procedimiento de uso de un hilo proporcionado en la presente memoria descriptiva en aplicaciones quirúrgicas, cirugía oftalmológica, cierre de heridas, administración de fármacos e inyección intraarticular.

35

Los hilos, trenzas, cordones, mallas tejidas o estructuras tridimensionales descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse, por ejemplo, para llenar arrugas, para llenar aneurismas, obstruir el flujo sanguíneo en tumores (es decir, oclusión de tumores), en cirugía de los párpados, en aumento del pene (por ejemplo, para aumento de tamaño o reducción de la sensibilidad, es decir, tratamiento de la eyaculación precoz), dispositivos de administración intranasal (barrera hematoencefálica) para agentes diagnósticos y/o terapéuticos, implantes de córnea para administración de fármacos, aumento o reconstrucción de la nariz, aumento reconstrucción de los labios, aumento o reconstrucción facial, aumento o reconstrucción del lóbulo de la oreja, implantes raquídeos (por ejemplo, para el soporte de un disco protuberante), relleno del conducto radicular (medicado con agente terapéutico), insuficiencia glótica, tratamiento con láser fotorrefractor (por ejemplo, hilo/cordón de ácido hialurónico usado a modo de cojín), soporte para crecimiento de órganos, tratamiento de la médula espinal (BDNF y NGF), en enfermedad de Parkinson (administración estereotáctica), suministro preciso de moléculas terapéuticas o diagnósticas, en implantación pulpar, tratamiento de sustitución del conducto radicular pulpar, sistema del conducto radicular conformado, tratamiento de heridas con presión negativa, barreras de adhesión y vendajes de heridas.

40

45

50

Procedimientos de tratamiento de una arruga

55

Se contempla que los hilos tienen una capacidad mejorada para promover la fibrogenia y/o la reparación tisular *in vivo* formando una estructura de tipo andamiaje en el cuerpo para el depósito de colágeno. Esta reparación tisular podría prolongar los efectos de "relleno" del hilo cuando se usa para tratar o llenar una arruga *in vivo* mucho más allá de la vida media del hilo basado en ácido hialurónico. Se describe en el Ejemplo 8.

En algunas realizaciones, la presente descripción se dirige a un procedimiento no terapéutico de tratamiento de una arruga en un paciente necesitado del mismo mediante 1) la inserción del hilo en la piel del paciente adyacente a o debajo de la arruga; y 2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo de la arruga tratando así la arruga. Estas etapas 5 pueden realizarse al menos una vez y hasta 6 veces para tratar cada arruga. En algunas realizaciones, el hilo se fija al extremo distal de una jeringa tal como se muestra en las Fig. 3, 4A y 4B. El hilo se inserta mediante una aguja que después se retira. Opcionalmente y si fuera necesario, el hilo se hidrata con agua o suero salino, o mediante los líquidos que perfunden normalmente el tejido circundante. Además, el resto de la arruga puede llenarse con un material biocompatible tal como un Pluronic™ de transferencia de fase que puede introducirse en forma líquida y que 10 se solidifica *in vivo*. Alternativamente, el gel convencional de ácido hialurónico puede introducirse para llenar la arruga. En cualquier caso, la red formada actúa para mantener el relleno biocompatible en el lugar de la arruga.

En algunas realizaciones, se proporciona un procedimiento no terapéutico de tratamiento de una arruga en un sujeto. En algunas realizaciones, el clínico responsable puede entumecer la zona de tratamiento de acuerdo con 15 procedimientos conocidos en la técnica usando diversos anestésicos, que incluyen, pero no se limitan a, lidocaína tópica, hielo o un bloqueo con inyección de lidocaína. Por ejemplo, la arruga puede estar en la región periorbitaria tal como se ilustra en la Fig. 5A. El hilo puede fijarse a una aguja tal como se ilustra, por ejemplo, en las Fig. 3, 4A y 4B. El extremo distal de la aguja puede insertarse a través de la superficie de la piel del sujeto en la piel adyacente a o dentro de la arruga tal como se ilustra, por ejemplo, en la Fig. 5B. En algunas realizaciones, el hilo se inserta en el 20 espacio subcutáneo en lugar de en la dermis. Entonces la aguja puede atravesar la dermis o el espacio subcutáneo del sujeto debajo de la arruga tal como se ilustra, por ejemplo, en la Fig. 5C. A continuación puede sacarse la aguja de la piel del sujeto en el margen opuesto de la arruga, tal como se ilustra, por ejemplo, en la Fig. 5D. Entonces puede tirarse distalmente de la aguja hasta que se retira del sujeto de manera que se tira del hilo hasta el lugar ocupado previamente por la aguja debajo de la arruga, tal como se ilustra, por ejemplo, en la Fig. 5E. Finalmente, se 25 corta el hilo sobrante de la aguja en la superficie de la piel del sujeto lo que deja el hilo implantado tal como se ilustra, por ejemplo, en la Fig. 5F.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, el procedimiento anterior puede tratar con éxito las arrugas tal como se muestra en las Fig. 7A, 7B y 7C. En la Fig. 7A se ilustra una arruga típica. La Fig. 7B ilustra un hilo implantado 30 debajo de una arruga que todavía no se ha hidratado. A medida que se implanta el hilo debajo de la arruga se hidrata totalmente el aspecto superficial de la arruga al tiempo que se aplanan tal como se ilustra en la Fig. 7C.

En algunas realizaciones, el hilo se manipula de tal manera que un extremo del hilo es suficientemente duro de manera que el hilo se usa para penetrar en la piel. Esto puede conseguirse recubriendo el hilo con un material de 35 endurecimiento, tal como un recubrimiento de azúcares. En otra realización, el hilo se recubre en su totalidad, por ejemplo con un recubrimiento de azúcares, para proporcionar al hilo una mayor resistencia de columna.

Remodelado del contorno facial

40 Se contempla que los hilos son útiles en el remodelado del contorno facial. Lo que se entiende por remodelado del contorno facial es que los hilos pueden aplicarse a cualquier zona de la cara, el cuello o el tórax que el paciente desea aumentar, lo que incluye, a modo sólo de ejemplo, los labios, el pliegue nasolabial y el surco lagrimal.

El aumento de labios es un procedimiento estético deseado con frecuencia. Normalmente, el objetivo estético es 45 lograr unos labios más llenos y carnosos. Algunos estudios de psicología han descrito que los hombres sienten más atracción por mujeres con labios más llenos (Lip Size Key to Asexual Attraction, 4 de marzo de 2003. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/2817795.stm>). La explicación hipotética de este fenómeno es que la plenitud o carnosidad de los labios están correlacionadas con mayores niveles de estrógenos y por tanto se perciben como un signo de fecundidad. Entre las zonas de mejora se pueden incluir el borde bermellón (o línea blanca) para borrado y 50 remodelado del contorno de los labios y la unión de la mucosa húmeda-seca para aumentar la plenitud. Otras técnicas incluyen una infiltración más difusa del músculo orbicular de los labios.

El remodelado del contorno y el aumento de los labios mediante productos temporales de aumento de los tejidos blandos es una opción popular y de bajo riesgo debido a la mínima invasividad y al carácter temporal del 55 procedimiento. Los principales inconvenientes de los productos de aumento de los tejidos blandos usados en la actualidad en los procedimientos labiales consisten en que (a) son dolorosos, (b) resulta difícil inyectar el gel de forma consistente y homogénea en el lugar deseado, y (c) el gel puede migrar en el tiempo de duración del implante para provocar cambios en los resultados estéticos.

La presente descripción aborda los inconvenientes descritos anteriormente. Además de abordar los inconvenientes enumerados para los productos de aumento de los tejidos blandos temporales existentes descritos anteriormente, se ha encontrado que el procedimiento basado en hilos de HA para mejorar el aspecto de los labios es muy rápido. Un paciente típico puede tener 3 hilos en sus labios en sólo 3 minutos. Los procedimientos actuales para labios con productos de aumento de los tejidos blandos pueden durar de 15 a 20 minutos.

En las realizaciones dirigidas al remodelado del contorno facial, el clínico responsable puede entumecer la zona de tratamiento de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica usando diversos anestésicos, que incluyen, pero no se limitan a, lidocaína tópica, hielo o bloqueo con inyección de lidocaína. Los hilos hechos de HA (ácido hialurónico) pueden fijarse al extremo proximal de una aguja y tirar de ellos hacia el labio. La aguja puede servir a modo de guía, y también usarse para predecir y corregir la posición del implante antes de tirar del hilo hasta la posición deseada. Este mecanismo de aplicación preciso puede usarse para suministrar hilos a lo largo del borde bermellón para remodelado del contorno, superficialmente si se desea, así como en la unión húmeda-seca para dar carnosidad, más profundamente en el labio si se desea.

Se contempla que cuando el hilo se usa para el remodelado del contorno facial, puede usarse cualquier número de hilos dependiendo del efecto deseado y del tamaño del hilo. Por ejemplo, la descripción del procedimiento realizada para el aumento y remodelado del contorno de los labios se expone más adelante en el Ejemplo 11.

De forma sorprendente e inesperada se ha encontrado que los hilos pueden implantarse en varios planos de tejidos del paciente para proporcionar una apariencia más natural cuando se realiza el remodelado del contorno facial. Por ejemplo, los hilos pueden implantarse de una manera que forme un dibujo de hamaca en la posición deseada. Dadas las propiedades singulares de los hilos, el clínico responsable puede depositar o implantar los hilos en la epidermis, la dermis y la capa subcutánea.

Esta técnica se facilita por la precisión con la que pueden colocarse los hilos, y su tamaño en relación con la dermis y las estructuras subyacentes. Los hilos pueden impartir diferentes efectos en los rasgos faciales tales como arrugas, perfiles, pliegues y oquedades dependiendo del lugar en que se implanten.

Por ejemplo, la experiencia clínica reciente indica que la colocación de un hilo (en este caso uno que tenía 0,008" de diámetro) en profundidad, por ejemplo en el espacio subcutáneo, a lo largo del eje de una arruga en la frente puede ayudar a aligerar después el aspecto de la arruga que se forma cuando el paciente se anima, al fruncir la frente, lo cual en condiciones normales acentuaría la apariencia de la arruga. Estos tipos de arrugas dinámicas en la actualidad sólo se tratan bien con Botox[®], que tiene el efecto no deseable de impedir que el paciente exprese todas las expresiones faciales. Además, las experiencias clínicas recientes muestran que las arrugas estáticas, que son visibles en reposo, pueden tratarse de manera efectiva mediante la colocación de un hilo (de 0,004 a 0,008" de diámetro) superficialmente, por ejemplo dentro de la dermis.

La técnica de estratificar los planos del tejido de implante del hilo se usa también con éxito para mejorar el aspecto de los pliegues nasolabiales (hasta 4x hilos de 0,008"), las líneas de la glabella, las líneas de marioneta y los labios.

Existe otra técnica facilitada por los hilos de HA y su procedimiento de implantación. Para suavizar el aspecto de los huecos y los salientes como, por ejemplo, en el surco lagrimal, u otros elementos que perfilan la cara en zonas tales como los pómulos o la barbilla, por ejemplo, los hilos pueden implantarse en patrones en cuadrículas (véase Fig. 11A) y/o cruzados (véase Fig. 11B) para producir zonas mayores que la anchura de un solo hilo. Tal como se observa en la Fig. 11A y 11B, dos pacientes tienen sus surcos lagrimales suavizados de manera efectiva mediante la colocación de hilos paralelos en un caso (Fig. 11A) y cruzados en otro caso (Fig. 11B). El patrón cruzado puede realizarse de forma oblicua con respecto a la dirección inicial, como sucedía en el caso de la Fig. 11B, o en perpendicular. Además, las líneas pueden situarse en diferentes planos de tejido.

En otra realización de esta técnica, el patrón en cuadrículas puede realizarse en sentido oblicuo con respecto a la dirección de la zona sometida a tratamiento. Por ejemplo, en la Fig. 11A mostrada a continuación los hilos se colocan alineados con el eje del surco lagrimal. Como alternativa, los hilos podrían colocarse en sentido oblicuo al eje del surco lagrimal para dar soporte al tejido de la zona de manera diferente.

Se contempla que también puede realizarse la implantación de los hilos en diversos planos en el tratamiento de arrugas tal como se ha descrito anteriormente.

5. Kits

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit de piezas que comprende un hilo proporcionado en la presente memoria descriptiva. En otra realización, el kit comprende además un medio para el suministro del hilo a un paciente. En otra realización de la presente invención, el medio para el suministro a un paciente es una jeringa, una aguja o una pistola de aire. En otra realización de la presente invención, el kit de piezas está destinado a su uso en el tratamiento de una arruga en un paciente.

El tamaño (o diámetro) de la aguja puede depender del uso del hilo, y por tanto también se basará en el área en sección transversal del hilo usado. El diámetro exterior de la aguja o jeringa puede ser mayor o igual que el área en sección transversal del hilo usado para suavizar los requisitos de tracción del hilo cuando se aplica a la piel. Se contempla además que el diámetro exterior del hilo puede ser mayor que el diámetro exterior de la aguja. La piel es bastante plegable de manera que al tener una aguja de menor diámetro puede facilitarse que el tamaño de la punción sea pequeño incluso si se usa un hilo de diámetro mayor. Además, el grosor del hilo sería diferente en el caso en que el hilo sea una sutura en comparación con el tratamiento de líneas y arrugas finas en las que puede suceder que se use un hilo más fino. También puede acoplarse más de un hilo a una única aguja.

Además, el tamaño del dispositivo de administración, una aguja, dependerá de su uso pretendido y del tamaño del hilo. Se contempla que para su uso en el remodelado del contorno facial y/o el llenado de arrugas bastará un hilo de un diámetro de 0,006 a aproximadamente 0,008" o un hilo de un diámetro de 0,003 a aproximadamente 0,004". En una realización, la aguja es de acero inoxidable. En otras realizaciones, el tamaño del hilo es de aproximadamente 0,01" a 0,02" de diámetro.

La fijación del hilo a la aguja puede consistir en una unión mecánica y/o en el uso de un adhesivo, tal como cianoacrilato. En una realización, el hilo está tejido o enfilado a través de los orificios en el extremo proximal de la aguja, o alternativamente, el hilo envuelto alrededor del extremo proximal de la aguja, o alternativamente, el hilo enfilado a través de un ojal de la aguja y incluso atado o unido con un adhesivo para formar un lazo, o alternativamente, el hilo asegurado (mecánicamente o unido con un adhesivo) dentro de un orificio en el extremo proximal de la aguja. En otra realización, puede hacerse que el hilo forme una unión física con la aguja durante el proceso de secado a medida que se forma el hilo a partir del gel. Por ejemplo, si se usa una aguja que tiene poros en el extremo proximal, los poros pueden llenarse con el gel durante el proceso de extrusión y así el hilo se aseguraría tras el secado.

La aguja puede ser rígida o flexible para permitir que el usuario pueda seguir la aguja debajo la arruga dentro de la piel. Además, la aguja puede estar provista de una rampa para guiar la aguja a una profundidad deseada dentro de la piel, y después de la inserción de la aguja, la guía puede retirarse a medida que se lleva la aguja a través de la superficie de la piel. En algunas realizaciones de la presente invención, el hilo se fija a una aguja.

Se contempla además que el kit comprenda una aguja y el hilo unido a la misma envasados de forma estéril y destinados a un único uso. Alternativamente, un kit puede comprender varias agujas, cada una con un hilo fijo. En una realización adicional de la presente invención, un kit incluye hilos de diferentes tamaños para permitir que el médico disponga de opciones de tratamiento a la vez que se reduce al mínimo el número de pinchazos de aguja necesarios. En otra realización más de la presente invención, el kit incluye hilos y agujas de diferente longitud y formas curvas para simplificar la implantación en zonas que son de difícil acceso o tratamiento con una aguja recta, por ejemplo cerca de la nariz, alrededor de los ojos y en la parte media del labio superior.

45 Ejemplos

La presente descripción se define adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes. Los expertos en la materia observarán que pueden realizarse muchas modificaciones, en los hilos y en los procedimientos, sin apartarse del alcance de la presente descripción. El ácido hialurónico y los agentes de reticulación están disponibles en fuentes comerciales.

Ejemplo 1: Síntesis general de hilos reticulados

55 En una realización, el proceso de fabricación del hilo fabricación es tal como se describe a continuación:

1. Se prepara una solución de ácido hialurónico, de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 0,75% p/p.. Se contempla que el peso molecular del HA puede estar comprendido entre aproximadamente 750 KDa y aproximadamente 3 MDa. El pH de la solución puede estar comprendido entre aproximadamente 6,0 y

aproximadamente 9,0.

2. Se añade éter diglicídico de butanodiol (BDDE) en una proporción entre BDDE y HA comprendida entre 2:1 y 0,25:1 y se agita la solución durante aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas. También pueden usarse otros agentes de reticulación usados habitualmente para reticular el ácido hialurónico tales como divinilsulfona.

5 Dependiendo del agente de reticulación pueden variarse asimismo el pH de la solución y la concentración del agente de reticulación. Además, pueden emplearse también proporciones adicionales de HA y BDDE. Se deja reaccionar el BDDE y el HA en cualquier intervalo entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 24 horas o más.

3. Si el nivel de agente de reticulación sin reaccionar o subproductos de reticulación es elevado, se dializa o se somete a diafiltración la solución del ácido hialurónico reticulado.

10 4. Se liofiliza la solución de HA reticulada dializada.

5. El HA reticulado liofilizado puede esterilizarse mediante irradiación por haz electrónico. También pueden usarse otras formas de esterilización como irradiación gamma, óxido de etileno, vapor etc.

6. Se hidrata el HA reticulado liofilizado. El pH de la solución de hidratación puede estar comprendido entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 9,0. El contenido en sólidos de la formulación puede estar comprendido

15 entre aproximadamente el 10 y aproximadamente el 25%.

7. Se extruden los hilos usando boquillas comprendidas entre 15G y 20G.

8. Se secan los hilos extruidos a temperatura ambiente durante aproximadamente 6 a aproximadamente 72 h.

Ejemplo 2: Síntesis de los hilos reticulados

20

Ejemplo 2A

Se preparó una solución de ácido hialurónico (HA) al 0,5% p/p (aproximadamente 1,5 MDa) disolviendo el HA en tampón TRIS 10 mM (pH 7,00). Se añadió éter diglicídico de butanodiol (BDDE) a la solución de HA y se agitó la

25 solución durante toda la noche. La proporción entre BDDE y HA fue de 2:1. A continuación se dializó la solución de HA reticulado sustancialmente frente a agua desionizada en exceso usando una membrana de diálisis con un corte de peso molecular de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 KDa. A continuación se liofilizó la solución dializada para obtener ácido hialurónico reticulado sustancialmente seco.

30 Se expuso el ácido hialurónico reticulado seco (2,0 g) a un haz electrónico de 25 KGy (temperatura de irradiación 1-3°C), y 1,0 g de ácido hialurónico reticulado seco no se expuso a irradiación. A continuación se formularon los dos grupos en sólidos al 16% (p/p) en tampón TRIS 10 mM (pH 7,00).

A continuación se extruyó el gel con HA reticulado irradiado a través de dos boquillas de tamaño diferente (20G y

35 16G). Se secaron los hilos extruidos durante aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. Las dimensiones nominales de los hilos secos extruidos con la boquilla 20G fueron de 0,007 pulgadas de grosor y 0,011 pulgadas de anchura.

Las dimensiones nominales de los hilos secos extruidos con la boquilla 16G fueron de 0,016 pulgadas de grosor y

40 0,019 pulgadas de anchura.

A continuación se extruyó el gel con HA reticulado no irradiado a través de una boquilla 16G. Se secaron los hilos extruidos durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Las dimensiones nominales de los hilos secos fueron de 0,025 pulgadas de grosor y 0,029 pulgadas de anchura.

45

Ejemplo 2B

Se preparó una solución de ácido hialurónico al 0,5% p/p (aproximadamente 2,7 MDa) disolviendo el HA en tampón TRIS 10 mM (pH 7,00). Se añadió éter diglicídico de butanodiol (BDDE) a la solución de HA y se agitó la solución

50 durante toda la noche. La proporción entre BDDE y HA fue de 2:1. A continuación se dializó la solución de HA reticulada frente a agua desionizada en exceso usando una membrana de diálisis con un corte de peso molecular de 12-14 KDa. A continuación se liofilizó la solución dializada para obtener ácido hialurónico reticulado sustancialmente seco.

55 Se expuso el ácido hialurónico reticulado sustancialmente seco (2,0 g) a un haz electrónico de 25 KGy (temperatura de irradiación 1-3°C), y 1,0 g del ácido hialurónico reticulado sustancialmente seco no se expuso a irradiación por haz electrónico. A continuación se formularon los dos grupos en sólidos al 16% (p/p) en tampón TRIS 10 mM (pH 7,00).

A continuación se extruyó el gel con HA reticulado irradiado a través de dos boquillas de tamaño diferente (20G y 16G). Se secaron los hilos extruidos durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Las dimensiones nominales de los hilos secos extruidos con la boquilla 20G fueron de 0,009 pulgadas de grosor y 0,010 pulgadas de anchura. No se midieron las dimensiones nominales de los hilos secos extruidos con la boquilla 16G.

5

A continuación se extruyó el gel con HA reticulado no irradiado a través de una boquilla 16G. Se secaron los hilos extruidos durante aproximadamente 48 horas a temperatura ambiente. Las dimensiones nominales de los hilos secos fueron de 0,026 pulgadas de grosor y 0,016 pulgadas de anchura. A continuación se colocaron los hilos fabricados tal como se describe anteriormente en un tampón fisiológico (PBS) y se incubaron a 37°C. Todos los hilos conservaron sustancialmente su estructura durante al menos 3 días.

10

Ejemplo 3: Lavado (rehidratación) y nuevo secado del hilo

En una realización, se lavan los hilos. Los hilos secos se lavan con un disolvente acuoso para eliminar los contaminantes. El lavado se realiza mediante distintos procedimientos, tales como inmersión en un disolvente acuoso o uso de un sistema de flujo concurrente colocando el hilo en una bandeja con una inclinación y dejando que sobre el hilo fluya un disolvente acuoso. Además, el hilo, una vez rehidratado, se estira antes de que vuelva a secarse. El hilo rehidratado y lavado se vuelve a secar a continuación para proporcionar el hilo seco. El nuevo secado se realiza normalmente en condiciones ambientales (es decir, temperatura y/o presión ambiente) durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 24 horas o hasta que el hilo seco tenga una humedad porcentual de menos de aproximadamente el 30%. Se observa la integridad estructural del hilo, el aumento en la longitud total del hilo, tras varias veces de lavado (por ejemplo, 10 o más veces).

15

20

Ejemplo 4: Comparación de la resistencia a la tracción final de diferentes hilos

25

Los hilos preparados tal como se describe en la presente memoria descriptiva se someten a ensayo para medir la resistencia a la tracción usando un calibre de fuerza (por ejemplo, calibre de fuerza digital por instrumentos de precisión). Se usa Monocryl® adquirido de forma estándar. El fallo se determina según la fuerza a la cual se rompe el hilo. Una medida nula es el resultado de la incapacidad de formar un hilo de calidad de ensayo.

30

Ejemplo 5: Tratamiento de las arrugas de un cadáver con hilos de ácido hialurónico

Se fijan agujas hipodérmicas (22 Ga) con una hebra simple o doble de hilos de ácido hialurónico (reticulados con BDDE) con LocTite 4014. Se usa más de un hilo para tratar las arrugas con el fin de conseguir el efecto de llenado deseado (dos a cuatro hilos). Dado que el tejido de cadáveres no tiene las mismas características de hidratación que el tejido vivo, se hidratan los hilos aplicando una solución salina al 0,9% en la zona tratada. Se observa a simple vista el efecto de la hidratación del hilo después de aligerar la arruga.

35

Ejemplo 6: Colocación de hilos de ácido hialurónico en perros

40

Se realizan estudios caninos agudos y crónicos. Se fijan agujas hipodérmicas (22 a 25 Ga) con una hebra simple o doble de hilos de ácido hialurónico (reticulados con BDDE), con grosores comprendidos entre 0,004 pulgadas y 0,008 pulgadas. Se esterilizan las muestras con haz electrónico a 29 kGy. Se observa a simple vista el impacto en la superficie de la piel de los animales, por ejemplo, en forma de un abultamiento lineal. Se observan los hilos adicionalmente por disección (por ejemplo, después de 3 días).

45

Ejemplo 7:: Organización de los hilos mediante microscopia de fuerza atómica (MFA)

La organización de los hilos reticulados y los geles se determina por microscopia de fuerza atómica (MFA). Las imágenes de MFA se recogen con NanoScope III Dimension 5000 (Digital Instruments, Santa Barbara, California, EE.UU.). Se calibra el instrumento con respecto a un patrón trazable NIST. Se usan puntas de silicio NanoProbe®. Se emplean procedimientos de procesamiento de imágenes que incluyen autoalisamiento, ajuste de planos o convolución. Se somete a estudio de imagen una zona de 20 cm x 20 cm en una posición aleatoria para las muestras de gel y de hilo. Las diferencias topográficas en estas imágenes se presentan en grados de sombreado donde las zonas oscuras son bajas y las zonas claras son altas.

55

Ejemplo 8: Ensayos *in vitro* o *in vivo* referidos al aumento de la fibrogenia

La estimulación *in vivo* de la producción de colágeno causada por los hilos de la descripción se realiza usando

procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos de Wang y col. (Arch Dermatol. (2007) 143(2):155-163), el hilo se aplica a un paciente seguido por una biopsia de la zona de tratamiento en uno o varios intervalos de tiempo después del tratamiento. A continuación puede evaluarse la síntesis *de novo* de colágeno usando ensayos de inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y microscopia electrónica.

Se contempla que los hilos tal como se divulga en la presente memoria descriptiva provoquen la síntesis de colágeno en el lugar de tratamiento, prolongando así los efectos de llenado de las arrugas por los hilos más allá de la vida media del hilo.

10

Ejemplo 9: Contenido de agua de los hilos secos por valoración de Karl Fisher

El ácido hialurónico (HA) es un polímero de unión al agua que está presente en los tejidos de los mamíferos. El hinchamiento y la captación de agua en los agregados de HA dependen de la propensión de las moléculas de agua a interactuar con los grupos polares de este polímero. Los estudios de espectroscopia IR en películas de HA en los estados seco e hidratado han demostrado la presencia de una organización intramolecular con enlaces de hidrógeno en el estado seco (Haxaire y col. (2003) Biopolymers, 72(3):149-161). Tras la interacción con agua, esta organización se desarrolla en estructuras intermoleculares con enlaces de hidrógeno donde nanoagregados de agua forman puentes con las moléculas de HA. La estructura intracadena de enlaces de hidrógeno que existe en los estados secos contiene pares N-H...(-)O-C=O. Para alta humedad, los grupos N-H y (-)O-C=O se hidratan con nanogotas que contienen 25 moléculas de agua.

Los hilos preparados mediante los procedimientos anteriores se someten a ensayo para determinar la humedad porcentual mediante valoración de Karl Fisher. Una molécula de agua por unidad de disacárido proporcionará el 4,5% de contenido en agua en la preparación de HA.

25

Ejemplo 10: Organización de los hilos mediante microscopia electrónica de transmisión (TEM)

Las muestras de gel de ácido hialurónico e hilo tal como se preparan en el Ejemplo 1 se retiran del frigorífico y después se tapan con carbón protector, metal de iridio y platino local. Las muestras listas para TEM se preparan mediante moultración por haz iónico enfocado (FIB). Se dividen las muestras de fibra en sección transversal en la dirección longitudinal usando procedimientos de FIB *in situ* con un FEI 830 Dual Beam FIB provisto de Omniprobe Autoprobe 2000. Se corta la muestra de gel aleatoriamente. El estudio de imagen TEM se realiza normalmente a temperatura ambiente en modo TEM de campo brillante usando FEI Tecnai TF-20 a 200 kV.

35

Ejemplo 11: Aumento de los labios

Se implantan hilos de HA en un paciente para mejora de los labios, ya sea para remodelado del contorno y/o para aumento de la carnosidad. El paciente puede recibir sólo anestésicos tópicos en la cara, pero en general no se aplican específicamente a los labios. Se aplica el siguiente procedimiento:

40

- Se abre la bolsa y se retira la bandeja estéril que contiene los hilos de HA (ácido hialurónico).
- Usando guantes estériles o un implemento estéril tal como unas pinzas, se retira el hilo de HA deseado de la bandeja.
- 45 - Se introduce el extremo afilado de la aguja en un margen de la zona de tratamiento pretendida.
- Se traslada la aguja en la piel cerca o debajo de la zona de tratamiento pretendida. Si la aguja no está en el lugar deseado en algún punto, se retira suavemente la aguja y se vuelve a insertar para corregir el lugar.
- Se saca de la piel en el margen opuesto de la zona de tratamiento pretendida usando el extremo afilado de la aguja. Si la aguja no está en la posición deseada, se retira suavemente la aguja y se vuelve a insertar para corregir el lugar.
- 50 - Tras confirmar la colocación conveniente de la aguja, se tira rápidamente de la aguja distalmente, tirando del hilo hasta su posición dentro de la piel.
- Usando bisturí o tijeras quirúrgicas estériles, se corta el hilo sobrante que sobresale de la piel en los dos márgenes de la zona de tratamiento. Así se separa efectivamente la aguja, que debería desecharse de la forma apropiada.

55

Las zonas de mejora incluyen el borde bermellón (o línea blanca) para borrado y remodelado del contorno de los labios, la unión de la mucosa húmeda-seca para aumentar la plenitud. Otras técnicas incluyen una infiltración más difusa del músculo orbicular de los labios. El clínico responsable puede seleccionar el lugar de colocación del hilo, el número de hilos y el tamaño de los hilos dependiendo del efecto deseado. Se contempla que cada zona se trate con

1 a 2 hilos donde cada hilo tiene un diámetro de cualquier valor comprendido entre 200 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros cuando el hilo está seco. Después de la hidratación, se contempla que el hilo sea de 0,5 milímetros a aproximadamente 5 milímetros.

5 Ejemplo 12: Procedimiento de ensayo para caracterizar el perfil de degradación de hilos reticulados

A continuación se describe el procedimiento *in vitro* para caracterizar el perfil de degradación de los hilos de ácido hialurónico reticulado (XL HA) de la descripción. Se usa el siguiente procedimiento.

- 10 - Si no está ya disponible, se prepara una solución de PBS 0,01 M, pH 7,4 y se guarda refrigerada.
 - Se obtienen tubos de microcentrífuga de plástico de 2 mL.
 - Se etiquetan los tapones de los tubos con números de ID de muestra asignados. Normalmente las muestras se preparan por duplicado, y por tanto puede usarse un sufijo -1, -2 para identificar los replicados. Los números de ID se usarán para llevar un seguimiento de los datos de degradación en una hoja de cálculo de seguimiento de datos.
- 15 - Se colocan los tubos en el portatubos de la microcentrífuga.
 - Se pipetea 1 ml de solución PBS (suero salino con tampón de fosfato) en cada tubo.
 - Se corta una pieza (o piezas) del hilo de muestra de ensayo en 4 secciones de aproximadamente 0,75" de longitud.
 - Se colocan las secciones de hilo en un tubo y se cierra el tapón.
 - Se repite hasta que todas las muestras están en los tubos.
- 20 - Se colocan las muestras en una incubadora preparada a 37°C.
 - Se evalúa el perfil de degradación puntuando el estado de la muestra mediante el sistema de puntuación definido a continuación. Se valoran las muestras diariamente (semana laboral) salvo que se especifique lo contrario en un plan experimental.
 - El sistema de puntuación del estudio está comprendido entre 0 y 3 de acuerdo con la guía siguiente.

25

Puntuación	Descripción
3	90-100% de hilo presente todavía en el vial
2	50-90% de hilo presente todavía en el vial
1	10-50% de hilo presente todavía en el vial
0	0-10% de hilo presente todavía en el vial

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un hilo de ácido hialurónico reticulado, que comprende:
- 5 a) la combinación de ácido hialurónico y éter diglicídico de butanodiol en una composición acuosa hasta que el ácido hialurónico se ha reticulado sustancialmente para proporcionar una composición reticulada sustancialmente, donde la proporción en peso entre ácido hialurónico y agente de reticulación en la etapa de combinación es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 10:1;
- 10 b) la extrusión de la composición reticulada sustancialmente para proporcionar un hilo mojado; y
- c) el secado del hilo mojado para proporcionar un hilo de ácido hialurónico reticulado.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de diálisis de la composición reticulada, antes de la extrusión para proporcionar una composición reticulada sustancialmente dializada, donde la composición reticulada sustancialmente dializada excluye los componentes que tienen un peso molecular medio de hasta aproximadamente 14 kDa a aproximadamente 100 kDa o hasta aproximadamente 200 kDa.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ácido hialurónico está presente en la composición reticulada en una concentración de aproximadamente el 8% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% o alternativamente de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 1,0% p/p.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de liofilización de la composición reticulada antes de la extrusión para proporcionar una composición reticulada sustancialmente liofilizada, donde la composición reticulada sustancialmente liofilizada comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% p/p de agua.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de aplicación al hilo de ácido hialurónico seco de una cantidad suficiente de un agente terapéutico, un agente diagnóstico, un agente potenciador de la fibrogenia, un agente que impide la biodegradabilidad, un agente potenciador del poder lubricante o combinaciones de los mismos, seguido opcionalmente por la etapa de nuevo secado del hilo.
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde, la etapa de extrusión comprende la extrusión del hilo mojado en un sustrato seleccionado de entre el grupo que consiste en politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido, nailon, tereftalato de polietileno (PET), poliestireno, silicio, poliuretano y celulosa activada.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además
- 40 a) la etapa de esterilización de la composición reticulada sustancialmente antes de la extrusión;
- o
- b) la etapa de esterilización del hilo mojado antes del secado.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde la etapa de esterilización comprende la esterilización por haz electrónico.
- 45 9. Un hilo de ácido hialurónico preparado por el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Un procedimiento de tratamiento de una arruga en un paciente necesitado del mismo, comprendiendo
- 50 dicho procedimiento:
- 1) la inserción del hilo de acuerdo con la reivindicación 9 en la piel del paciente adyacente a o debajo de la arruga; y
- 2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo de la arruga tratando así la arruga.
- 55 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, donde las etapas 1) y 2) se realizan de 2 a 6 veces.
12. Un kit de piezas que comprende el hilo de acuerdo con la reivindicación 9, y un medio para el suministro del hilo en un paciente, en particular donde el medio para el suministro a un paciente es una jeringa, una

aguja o una pistola de aire.

13. Un kit de piezas para su uso en el tratamiento de una arruga en un paciente, comprendiendo dicho kit el hilo de acuerdo con la reivindicación 9, y un medio para el suministro del hilo en un paciente.

5

14. Un procedimiento no terapéutico para proporcionar un remodelado del contorno facial en un paciente necesitado del mismo, comprendiendo dicho procedimiento:

- 10
- 1) la inserción del hilo de acuerdo con la reivindicación 9 en la piel del paciente adyacente a o debajo de un lugar de tratamiento; y
 - 2) la aplicación del hilo adyacente a o debajo del lugar de tratamiento proporcionando así un remodelado del contorno facial.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, donde el lugar de tratamiento se selecciona de
15 entre los labios, el pliegue nasolabial y el surco lagrimal.

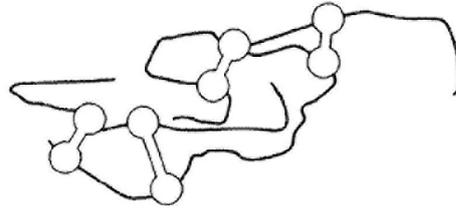


FIG. 1A

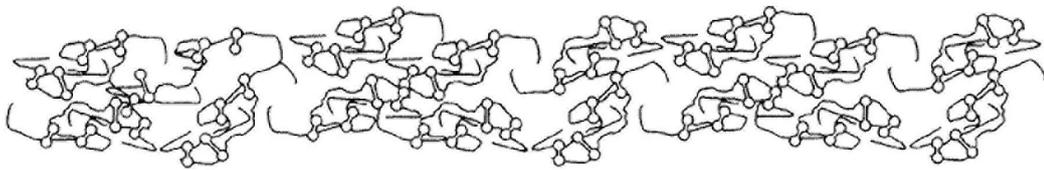


FIG. 1B

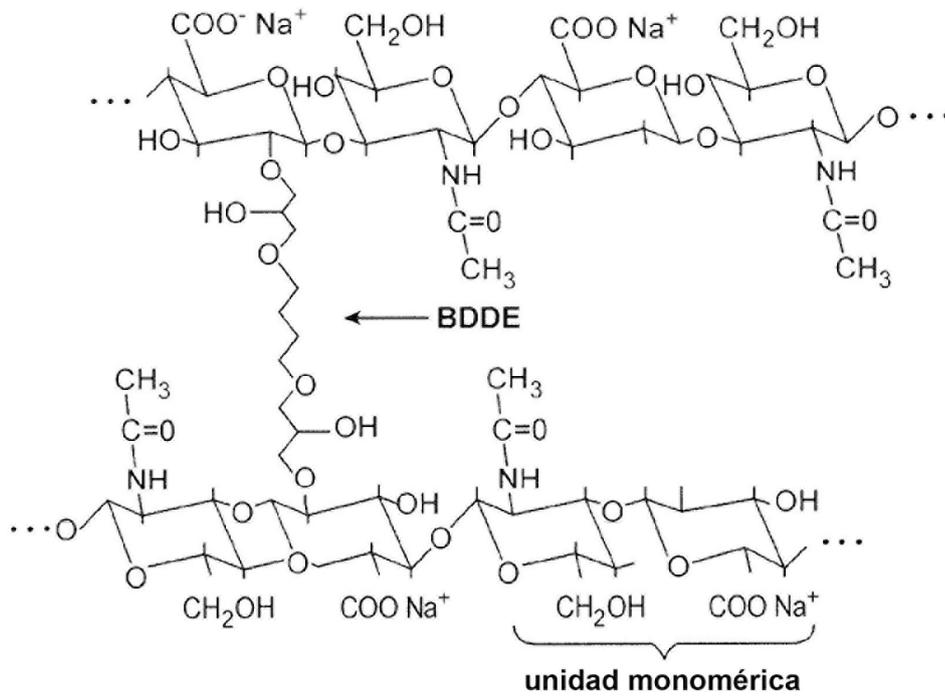


FIG. 2



FIG. 3

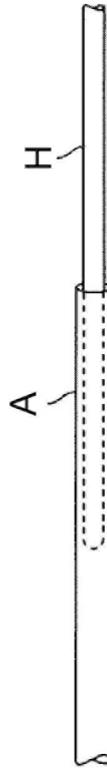


FIG. 4A

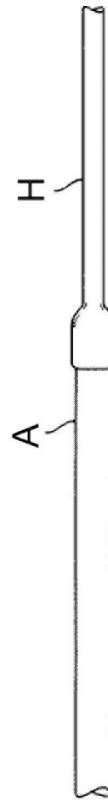


FIG. 4B

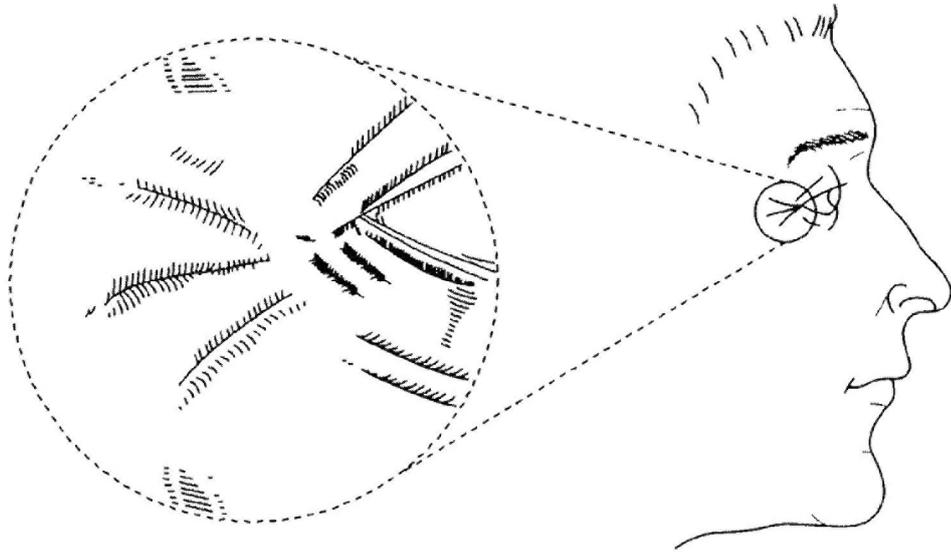


FIG. 5A

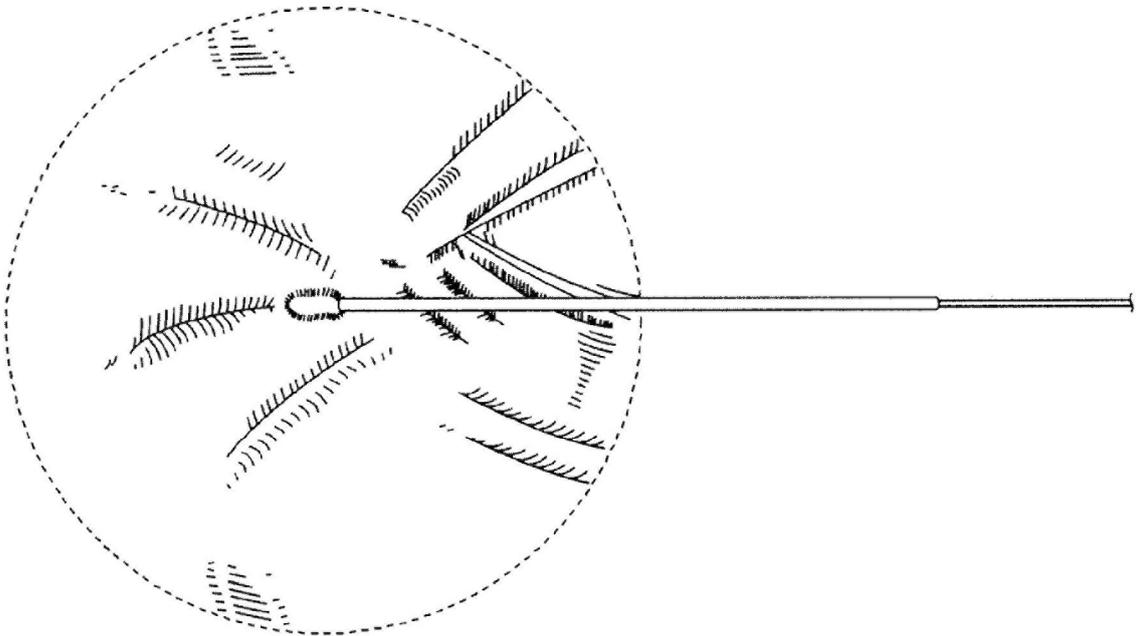


FIG. 5B

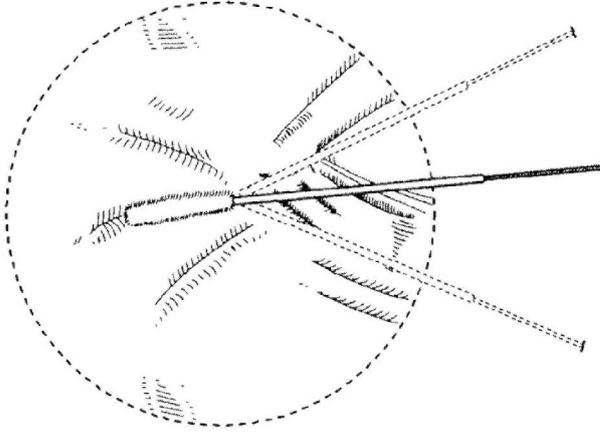


FIG. 5C

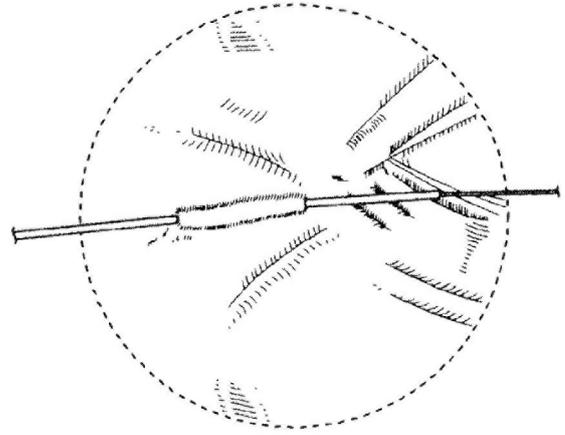


FIG. 5E

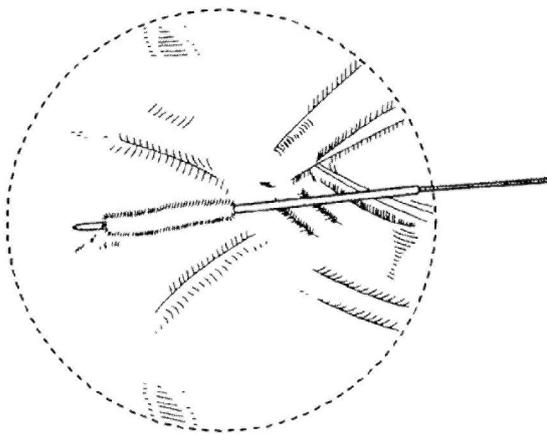


FIG. 5D

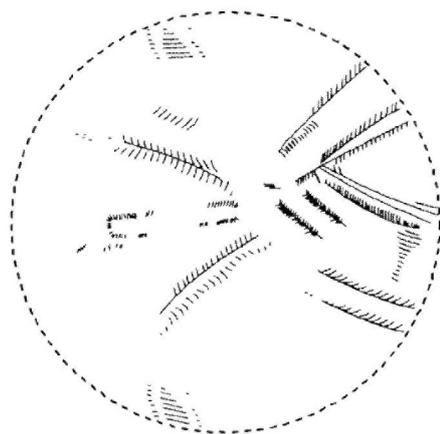


FIG. 5F

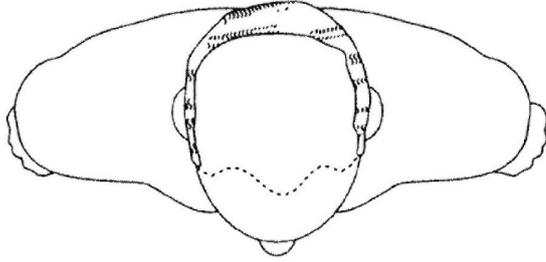


FIG. 6A

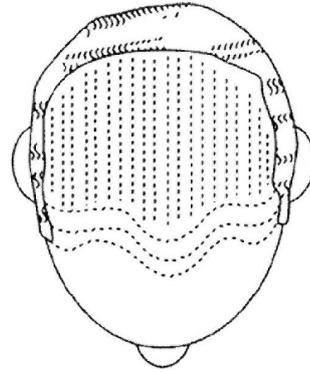


FIG. 6B

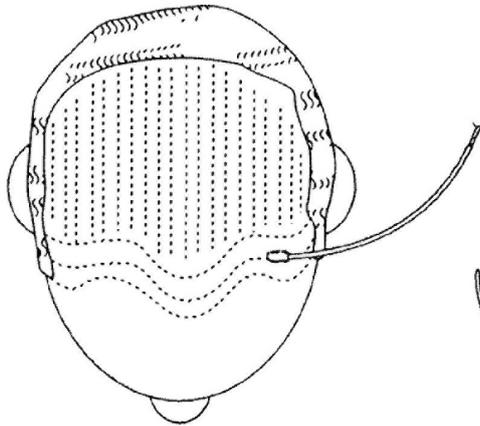


FIG. 6C

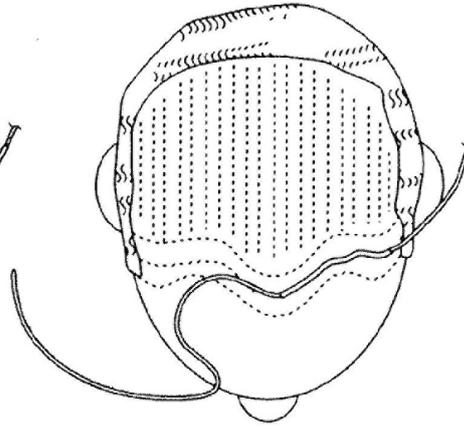


FIG. 6E

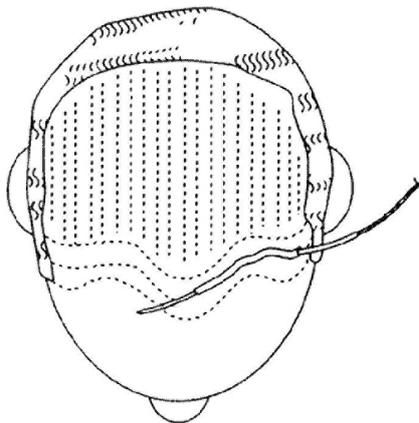


FIG. 6D

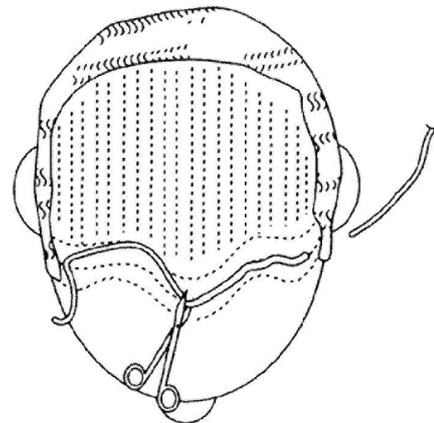


FIG. 6F

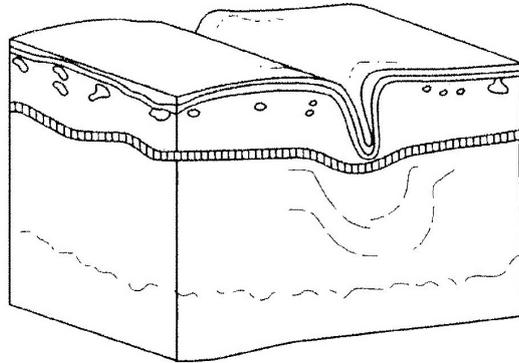


FIG. 7A

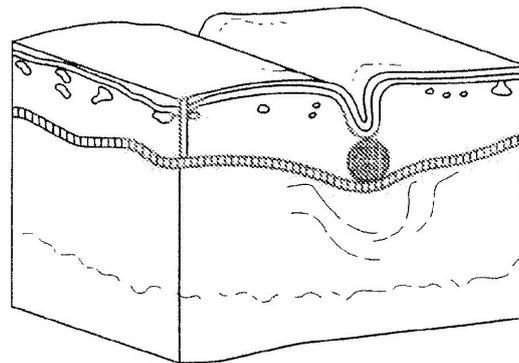


FIG. 7B

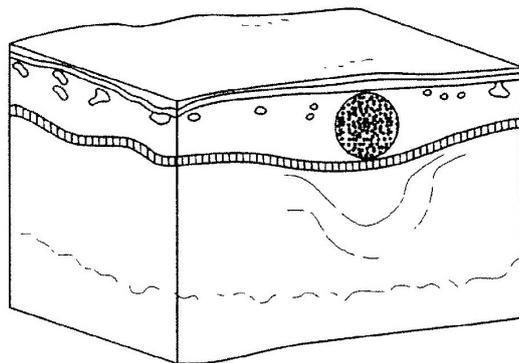


FIG. 7C

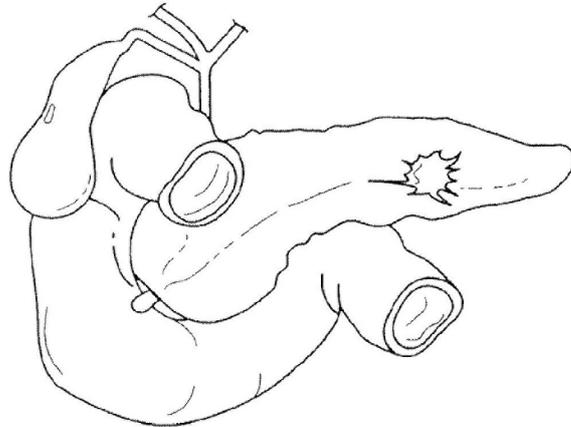


FIG. 8A



FIG. 8B

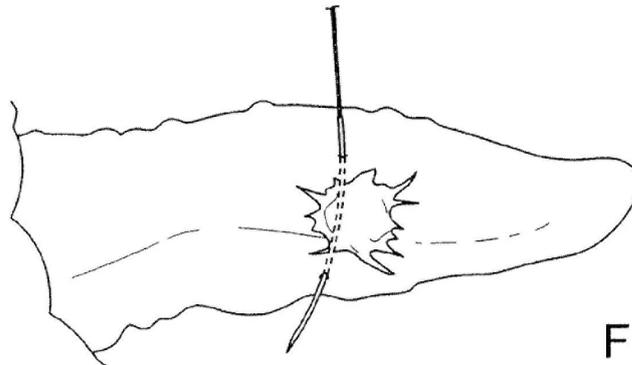


FIG. 8C

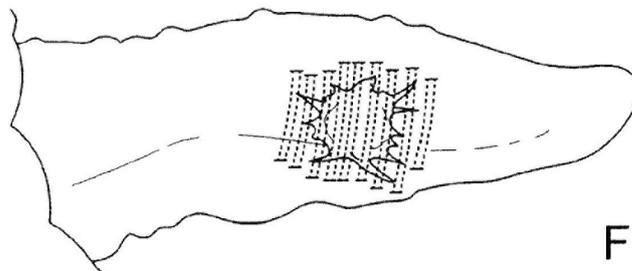


FIG. 8D

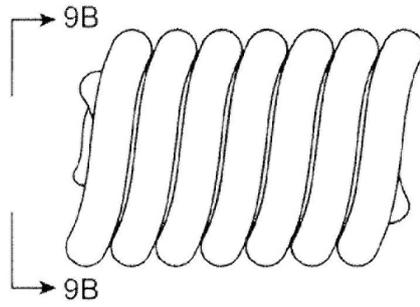


FIG. 9A

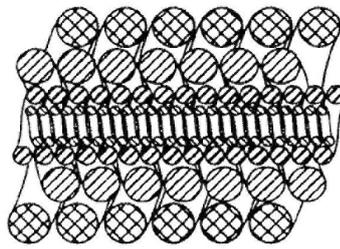


FIG. 9B

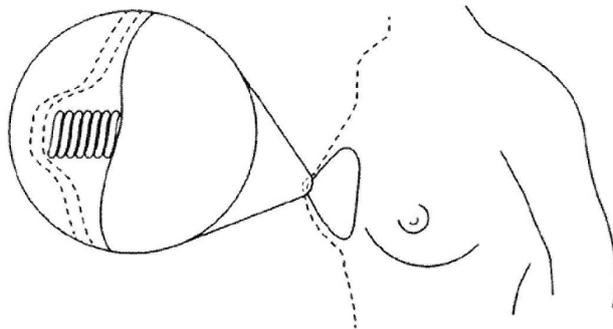


FIG. 9C

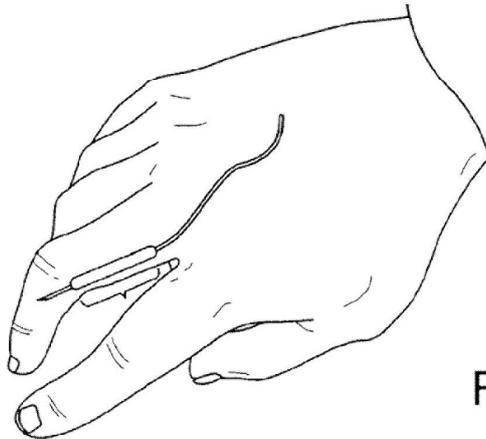


FIG. 10

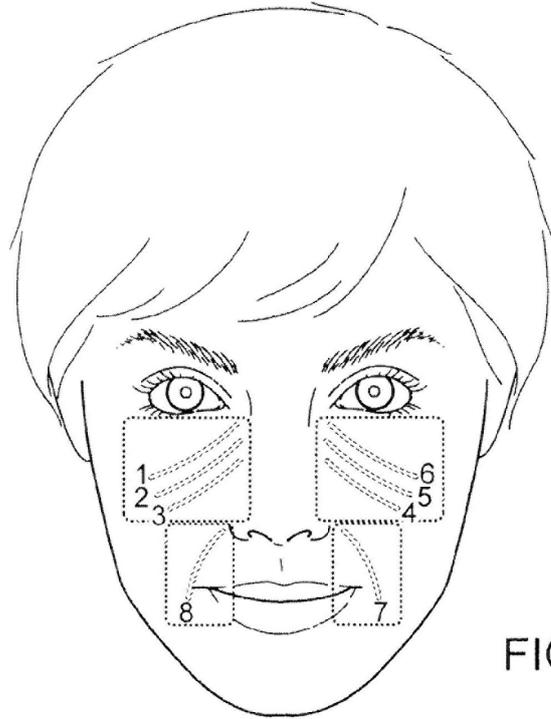


FIG. 11A

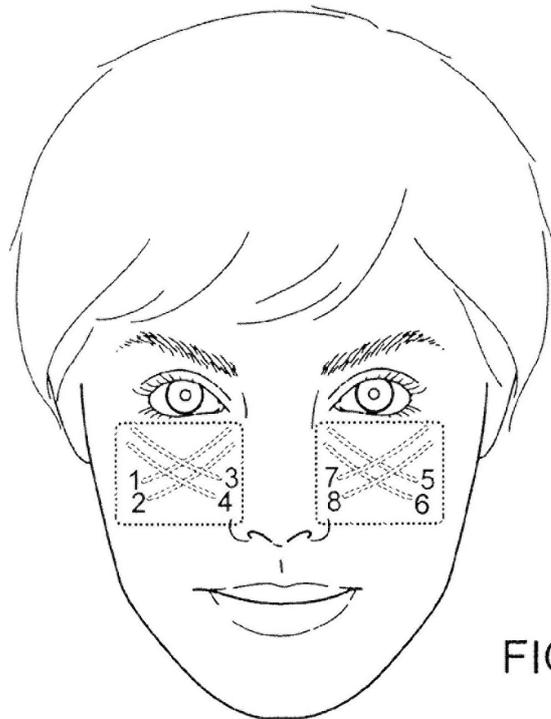


FIG. 11B

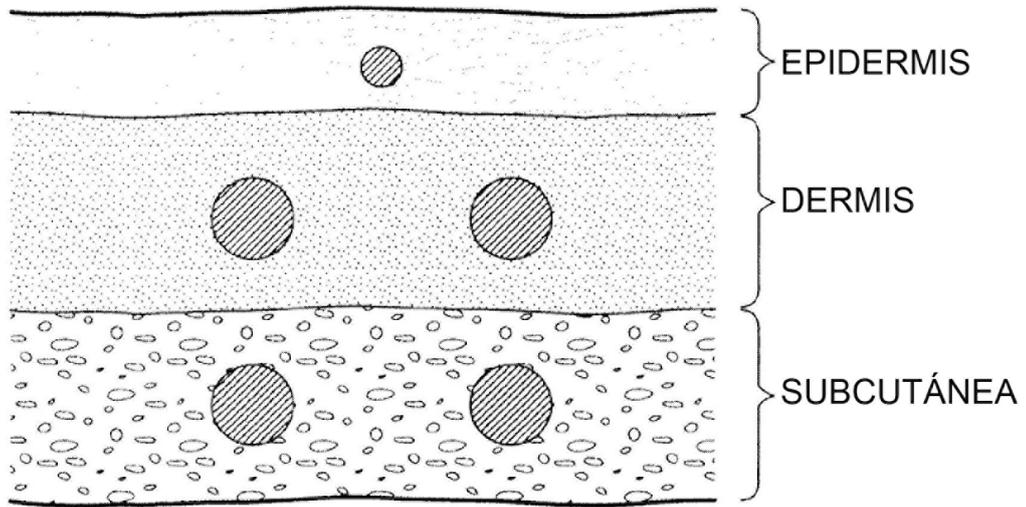


FIG. 11C

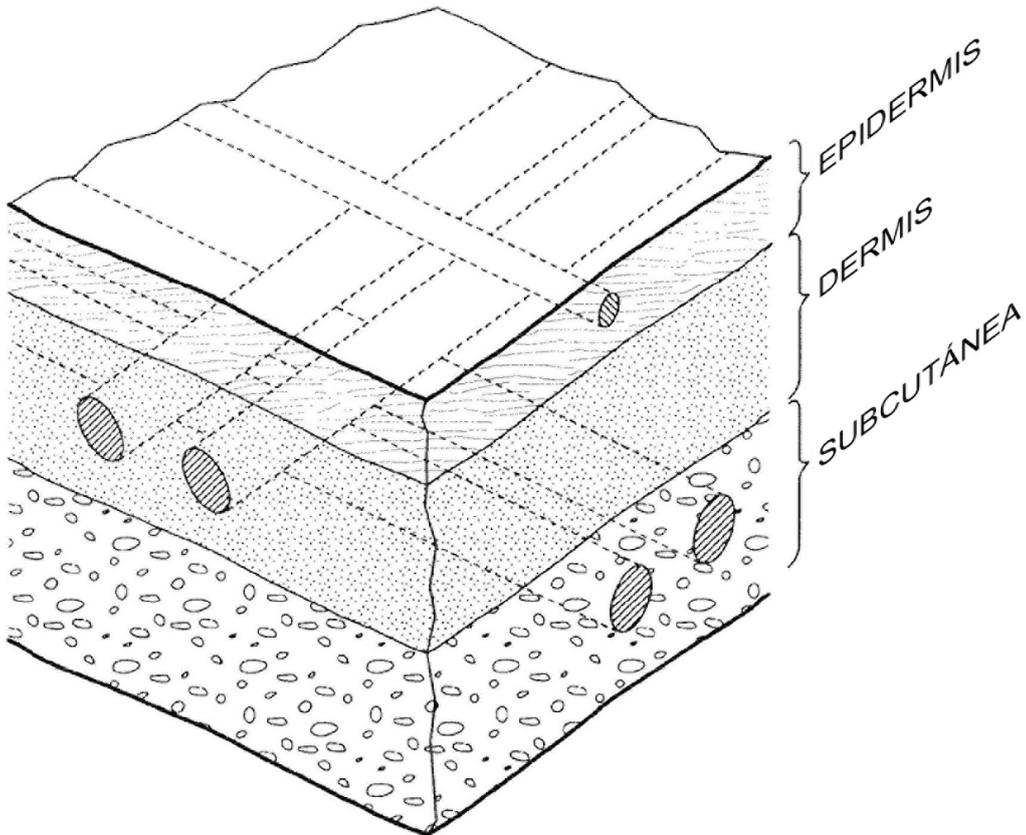


FIG. 11D

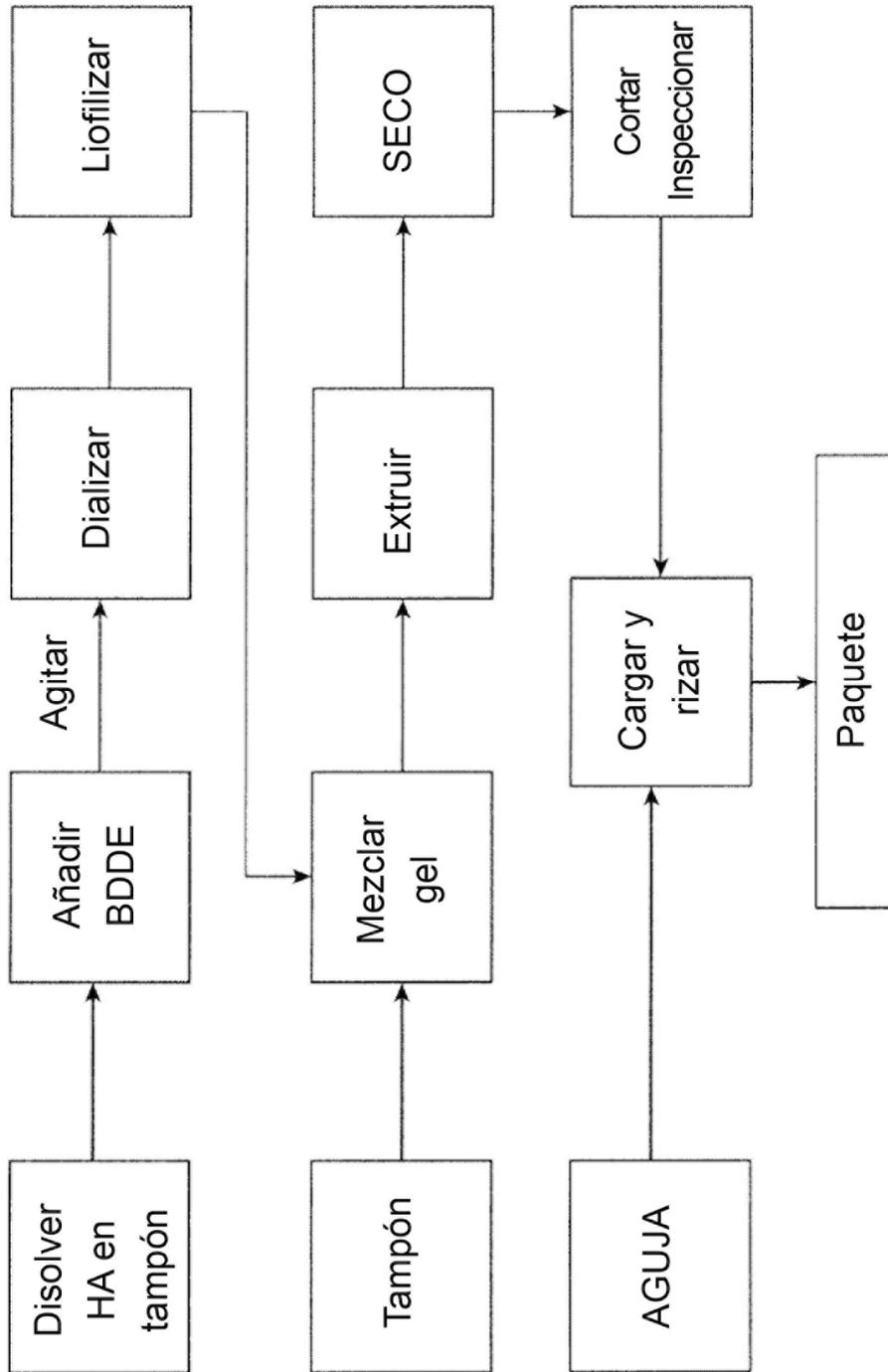


FIG. 12