

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 202**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/26** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

**A61L 27/52** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2011 PCT/EP2011/069685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062775**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11799644 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2637710**

54 Título: **Formulaciones a base de ácido hialurónico**

30 Prioridad:

**23.11.2010 WO PCT/IB2010/003008**

**08.11.2010 WO PCT/IB2010/002846**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.10.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEBRETON, PIERRE y**  
**GUETTA, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 637 202 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

Formulaciones a base de ácido hialurónico

5 La presente invención se refiere generalmente a materiales de relleno de tejidos blandos inyectables y más específicamente, se refiere a materiales de relleno dérmicos y subdérmicos a base de ácido hialurónico que tienen propiedades mejoradas.

10 La piel se compone de la epidermis y la dermis. Por debajo de estas capas se encuentra la hipodermis, que habitualmente no se clasifica como una capa de la piel. La hipodermis también se denomina a menudo capa de grasa subcutánea, o tejido subcutáneo. La epidermis más externa está compuesta por epitelio escamoso estratificado con una membrana basal subyacente. No contiene vasos sanguíneos, y se nutre por la difusión de la dermis. El tipo principal de células que componen la epidermis son los queratinocitos, con melanocitos y células de Langerhans también presentes. Esta capa de piel es responsable de mantener el agua en el cuerpo e impedir la  
15 entrada de otros productos químicos y patógenos perjudiciales.

La dermis se encuentra por debajo de la epidermis y contiene varias estructuras incluyendo vasos sanguíneos, nervios, folículos pilosos, músculo liso, glándulas y tejido linfático. La dermis (o corion) tiene un grosor de normalmente 3-5 mm y es el componente mayoritario de la piel humana. Se compone de una red de tejido  
20 conjuntivo, predominantemente fibrillas de colágeno que proporcionan soporte y tejido elástico que proporciona flexibilidad. Los tipos de célula principales son fibroblastos, adipocitos (almacenamiento de grasa) y macrófagos. La hipodermis se encuentra por debajo de la dermis. Su propósito es unir la piel al hueso y músculo subyacentes así como proporcionarle vasos sanguíneos y nervios. Se compone de tejido conjuntivo laxo y elastina. Los tipos de célula principales son fibroblastos, macrófagos y adipocitos. La hipodermis contiene el 50% de la grasa corporal. La  
25 grasa sirve como amortiguación y aislamiento para el cuerpo. El ácido hialurónico (HA) es una parte de la composición de la dermis y es un componente mayoritario de la matriz extracelular.

El envejecimiento facial se produce como resultado de varios factores: cambios inherentes dentro de la piel, efectos de la gravedad, actuación de los músculos faciales sobre la piel (líneas dinámicas), pérdida o desplazamiento de  
30 tejido blando y pérdida de hueso y pérdida de la elasticidad del tejido. La piel envejece cuando la epidermis comienza a volverse más fina, haciendo que se aplane la zona de unión con la dermis. A medida que una persona envejece, el colágeno disminuye y los haces de colágeno, que dan a la piel turgencia, se vuelven más sueltos y pierden fuerza. Cuando la piel pierde elasticidad, es menos capaz de resistir el estiramiento. Junto con la gravedad, el estiramiento de los músculos y los cambios en el tejido, la piel comienza a arrugarse. La pérdida de agua y la  
35 rotura de enlaces entre células también reducen la función de barrera de la piel, lo que puede hacer que el tamaño de los poros de la piel aumente.

A medida que una persona envejece, la cara pierde volumen, tejido blando y grasa. El aspecto de los carrillos y pliegues se produce habitualmente por la caída de los tejidos faciales y el plegamiento de zonas en las que los  
40 músculos por debajo están unidos a la piel. Como parte de la reducción en el tejido blando, la cara envejecida parece más hueca.

Más específicamente, en diversas zonas faciales, tales como la frente, los ojos, la nariz, la parte media e inferior de la cara, se han documentado bien cambios relacionados con el envejecimiento. En la zona de la frente, la frente y la  
45 ceja se descuelgan a lo largo del tiempo, lo que baja las cejas y provoca que la piel del párpado superior se pliegue. Las líneas de la frente aparecen cuando se intenta sostener las cejas y los párpados para contrarrestar estos cambios. Se sabe bien que los ojos son frecuentemente la primera característica facial en mostrar signos de envejecimiento. Los cambios en la piel alrededor de los ojos se producen antes que en el resto de la cara puesto que la piel es más fina alrededor de los ojos. La piel aquí contiene menos glándulas y está sometida a parpadeo,  
50 entrecerrado de los ojos, frotamiento y estiramiento constantes. La parte media de la cara envejece cuando las mejillas comienzan a descolgarse, provocando pliegues nasolabiales. Los pliegues nasolabiales son las líneas que discurren desde los lados de la nariz hasta las comisuras de la boca. Estos pliegues se han tratado con materiales de relleno faciales. En la zona de la nariz, a medida que una persona envejece, la nariz se alarga. Causas frecuentes de alargamiento son el adelgazamiento del tejido blando y la pérdida de elasticidad, lo que provoca el  
55 “descolgamiento de la punta” y desenmascaramiento del hueso, creando un nuevo bulto. En la zona inferior de la cara, a medida que envejece la cara, los tejidos faciales descienden. Esto da como resultado las denominadas “líneas de expresión”.

Los pliegues y líneas en esta zona se han tratado con materiales de relleno faciales. Más abajo en la cara, las comisuras de la boca pueden descolgarse y el descenso de los carrillos puede crear pliegues a menudo denominados líneas de “marioneta”. Además, los carrillos se forman cuando las mejillas se hundan alrededor de un  
60 punto fijo a lo largo de la mandíbula, donde los músculos faciales se unen al hueso de la mandíbula. Los músculos faciales continúan bajando hasta el cuello como una lámina denominada músculo cutáneo del cuello. Este músculo a menudo se abre en el centro del cuello, creando dos bandas.

65 Se han usado diversos materiales inyectables para restaurar la pérdida de tejido en la cara. En el pasado, se ha

5 usado colágeno inyectable como material de relleno de tejidos blandos para rellenar arrugas, líneas y cicatrices en la cara. El colágeno es una proteína que se produce de manera natural que da soporte a diversas partes del cuerpo incluyendo la piel, los tendones y los ligamentos. Se han usado inyecciones de grasa durante años para añadir volumen, rellenar arrugas, líneas y realzar los labios. Las inyecciones de grasa implican tomar grasa de una parte del cuerpo del paciente (abdomen, muslos o nalgas) e inyectarla por debajo de la superficie de la piel.

10 El ácido hialurónico (HA), hoy en día uno de los componentes más frecuentemente usado de materiales de relleno dérmicos cosméticos, se introduce en la piel envejecida para añadir volumen y minimizar las arrugas y líneas. El ácido hialurónico es un polisacárido soluble en agua que se produce de manera natural, específicamente un glucosaminoglucano, que es un componente principal de la matriz extracelular y se distribuye ampliamente en tejidos animales. La estructura idéntica del ácido hialurónico en todas las especies y tejidos hace que este polisacárido sea una sustancia ideal para su uso como biomaterial en salud y medicina. El ácido hialurónico está presente en muchos lugares en el cuerpo humano. Da volumen a la piel, forma a los ojos y elasticidad a las articulaciones.

15 Diferente del ácido hialurónico derivado de animales, el ácido hialurónico no derivado de animales carece de proteínas animales. Esto limita el riesgo de transmisiones de enfermedades de base animal o desarrollo de reacciones alérgicas a las proteínas animales.

20 El HA, también conocido como hialuronano, tiene excelente biocompatibilidad y, al contrario que el colágeno, no requiere ninguna prueba cutánea antes de la implantación. Además, el HA tiene la capacidad de unirse a grandes cantidades de agua, haciéndolo un voluminizador excelente de tejidos blandos.

25 El desarrollo de materiales de relleno a base de HA que presentan propiedades *in vivo* ideales así como uso quirúrgico ideal ha demostrado ser difícil. Por ejemplo, los materiales de relleno a base de HA que presentan propiedades de estabilidad deseables *in vivo*, pueden ser tan altamente viscosos que la inyección a través de agujas de calibre fino es difícil. En cambio, los materiales de relleno a base de HA que se inyectan de manera relativamente fácil a través de agujas de calibre fino a menudo tienen propiedades de estabilidad relativamente inferiores *in vivo*.

30 Un método para superar este problema es tener un diseño adecuado de materiales de relleno a base de HA reticulado. HA reticulado se forma haciendo reaccionar HA sin reticular con un agente de reticulación en condiciones de reacción adecuadas.

35 Se acepta generalmente que los materiales de relleno dérmicos a base de HA que tienen una alta viscosidad, por ejemplo, los que están altamente reticulados y/o compuestos por HA de alto peso molecular y/o que tienen una alta concentración de HA tienden a durar más tiempo en el cuerpo. En cambio, se acepta generalmente que materiales de relleno dérmicos a base de HA que tienen una baja viscosidad, por ejemplo, los que están más ligeramente reticulados y/o compuestos por HA de bajo peso molecular y/o tienen una baja concentración de HA, pueden tener una duración más corta en el cuerpo. Naturalmente, la inyección de un material de alta viscosidad a través de una  
40 aguja es relativamente más difícil, y generalmente requiere una aguja de calibre más pequeño (por ejemplo, 21G, 23G frente a 27G, 30G) que la inyección de un material de viscosidad relativamente baja. Se ha demostrado que es difícil desarrollar una composición a base de HA que sea tanto fácil de inyectar a través de una aguja de alto calibre (es decir, aguja fina) como que tenga una duración prolongada en el cuerpo. De manera sorprendente, muchas de las composiciones de larga duración y altamente inyectables de la presente invención incluyen un alto porcentaje de  
45 HA de relativamente bajo peso molecular a concentraciones relativamente bajas.

50 La presente invención aborda estos y otros problemas, proporcionando un material de relleno dérmico a base de HA inyectable que tiene una longevidad potenciada y puede extraerse a través de una aguja fina, siendo, por tanto, más cómodo para el paciente durante la inyección y requiriendo menos visitas repetidas al médico.

55 El documento US-A-2010/0255068 divulga un método para producir un material de relleno de tejidos blandos que comprende las etapas de preparar un material de hidrogel reticulado tal como un hidrogel a base de ácido hialurónico reticulado, hacer pasar el material de hidrogel reticulado a través de una malla solamente una vez para formar hilos de hidrogel, y envasar los hilos de hidrogel.

## Sumario

60 La presente invención se refiere a materiales de relleno de tejidos blandos, por ejemplo, materiales de relleno dérmicos y subdérmicos, basados en ácido hialurónico (HA) y sales farmacéuticamente aceptables de HA, por ejemplo, hialuronato de sodio (NaHA). En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones a base de HA que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anestésico, por ejemplo, pero sin limitarse a, lidocaína.

65 Las presentes composiciones a base de HA son de viscosidad relativamente alta en reposo pero con baja viscosidad bajo alta velocidad de cizalladura, facilitando, por tanto, la inyección incluso a través de una aguja fina (es decir, de alto calibre, por ejemplo 27G, 30G, 31G, 33G), y tienen longevidad potenciada en el cuerpo. Las composiciones

pueden durar hasta cuatro meses, seis meses, 12 meses o más, dependiendo de diversos factores tales como dónde se introducen las composiciones en el cuerpo. También se proporcionan métodos para preparar tales composiciones a base de HA así como productos producidos por tales métodos.

5 Un primer aspecto de la invención es una composición de material de relleno de tejidos blandos que comprende:

(1) un componente de ácido hialurónico (HA) reticulado que comprende una mezcla reticulada de (i) un primer material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 0,20 MDa y 0,99 MDa, y (ii)

10 un segundo material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa;

en la que:

15 el peso molecular promedio del segundo material de HA de alto peso molecular es al menos dos veces el del primer material de HA de bajo peso molecular;

los materiales de HA son ácido hialurónico o una o más sales del mismo;

20 el componente de HA reticulado tiene una concentración de material de HA de entre 15,0 mg/g y 20,0 mg/g;

la mezcla reticulada contiene más del 50% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular; y

la reticulación se logra mediante el uso de un agente de reticulación; y

25 (2) una disolución de HA reticulado que comprende entre 27 mg/g y 33 mg/g de HA sin reticular y/o una sal del mismo que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, y que está presente en la composición en una cantidad de al menos el 0,5% p/p y menos del 5,0% p/p;

en la que cada peso molecular (PM) promedio se calcula usando la siguiente ecuación:

$$30 \quad PM = [\eta / (9,78 \times 10^{-5})]^{1,45}$$

en la que  $\eta$  es la viscosidad intrínseca en  $m^3/kg$  del material de HA, tal como se mide usando el método definido en la Farmacopea Europea (Farm. Eur.), n.º de monografía 1472, 01/2009.

35 El componente de HA reticulado incluye más del 50%, por ejemplo, al menos el 70% o aproximadamente el 90% en peso del primer HA de bajo peso molecular.

40 El componente de HA sin reticular es un material de HA de relativamente alto peso molecular y puede estar presente en la composición en una cantidad de al menos el 0,5% y menos de aproximadamente el 2,0% o menos de aproximadamente el 1,0%, o aproximadamente el 0,95% p/p.

45 El agente de reticulación puede ser cualquier agente de reticulación adecuado, pero en una realización particular, el agente de reticulación se selecciona del grupo que consiste en diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE), 1,4-bis(2,3-epoxipropoxi)butano, 1,4-bis(glicidiloxi)butano, 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno y 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano y diglicidil éter de 1,4-butanodiol.

50 En algunas realizaciones, la composición comprende además al menos un agente activo, por ejemplo, un agente anestésico combinado con dicho componente de HA reticulado.

En determinadas realizaciones específicas, el componente de HA reticulado tiene una concentración de HA total de aproximadamente 15,0 mg/g, aproximadamente 17,0 mg/g, aproximadamente 17,5 mg/g o aproximadamente 20,0 mg/g.

55 Otro aspecto de la invención es un método de producción de una composición de material de relleno de tejidos blandos que comprende las etapas de:

60 preparar un gel de HA reticulado que comprende una mezcla reticulada de (i) un primer material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 0,2 MDa y menos de 1,0 MDa, y (ii) un segundo material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, en el que el peso molecular promedio del segundo material de HA de alto peso molecular es al menos dos veces el del primer material de bajo peso molecular, la mezcla comprende más del 50% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular, y los materiales de HA son ácido hialurónico o una o más sales del mismo;

65 ajustar la concentración del material de HA en el gel de HA reticulado hasta entre 15,0 mg/g y 20,0 mg/g;

preparar una disolución que comprende HA sin reticular y/o una sal del mismo que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, estando el HA sin reticular y/o una sal del mismo contenido en la disolución a una concentración de entre 27 mg/g y 33 mg/g; y

- 5 combinar el gel con la disolución para formar una composición que contiene la disolución en una cantidad de al menos el 0,5% p/p y menos del 5,0% p/p;

en el que cada peso molecular (PM) promedio se calcula usando la siguiente ecuación:

10 
$$PM = [\eta / (9,78 \times 10^{-5})]^{1,45}$$

en la que  $\eta$  es la viscosidad intrínseca en  $m^3/kg$  del material de HA, tal como se mide usando el método definido en la Farmacopea Europea (Farm. Eur.), n.º de monografía 1472, 01/2009.

- 15 La composición puede incluir al menos un agente anestésico combinado con dicho componente de HA reticulado.

En realizaciones de la invención que incluyen un agente anestésico, el agente puede comprender lidocaína. En una realización adicional, la cantidad del agente anestésico está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5,0% en peso de la composición. En aún otra realización, el agente anestésico está presente a una concentración de entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente el 1,0% en peso de la composición. En una realización, el agente anestésico es lidocaína y está presente a una concentración de aproximadamente el 0,3% en peso de la composición.

25 En todavía otra realización, la composición tiene una viscosidad compleja de entre aproximadamente 50 Pa\*s y aproximadamente 450 Pa\*s, por ejemplo, cuando se mide a aproximadamente 5 Hz con un reómetro usando una geometría de cono/placa (4 cm/2º) a 25°C.

En una realización, el componente de HA es un gel, por ejemplo, un gel hidratado, cohesivo.

- 30 En otra realización, la composición se esteriliza, por ejemplo, mediante esterilización en autoclave, para formar una composición esterilizada, en la que la composición esterilizada es estable a temperatura ambiental durante al menos aproximadamente 12 meses, al menos 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses o más.

### Definiciones

35 Se pretende que determinados términos usados en la memoria descriptiva se refieran a las siguientes definiciones, tal como se detalla a continuación. Cuando la definición de los términos se aleja del significado frecuentemente usado del término, el solicitante pretende usar las definiciones proporcionadas a continuación, a menos que se indique específicamente.

40 Estable en autoclave o estable frente a la esterilización en autoclave tal como se usa en el presente documento describe un producto o composición que es resistente a la degradación de manera que el producto o composición mantiene al menos uno, y preferiblemente todos, de los siguientes aspectos después de una esterilización en autoclave eficaz: aspecto transparente, pH, fuerza de extrusión y/o características reológicas, concentración de ácido hialurónico (HA), esterilidad, osmolaridad y concentración de lidocaína.

50 El término "aproximadamente" en el contexto de valores numéricos quiere decir que pueden modificarse valores específicos en +/- 10%. En cuanto a puntos finales de intervalos, el modificador "aproximadamente" quiere decir que el punto final inferior puede reducirse en el 10% y aumentarse el punto final superior en el 10%. También se contempla que cada valor numérico o intervalo divulgado en esta solicitud pueda ser absoluto, es decir, que el modificador "aproximadamente" puede suprimirse.

Todos los números que expresan en el presente documento "peso molecular" de HA han de entenderse como indicadores del peso molecular (PM) promedio en Daltons.

55 El peso molecular de HA se calcula a partir de una medición de la viscosidad intrínseca usando la siguiente relación de Mark Houwink:

60 
$$\text{Viscosidad intrínseca (m}^3/\text{kg)} = 9,78 \times 10^{-5} \times PM^{0,690}$$

La viscosidad intrínseca se mide según el procedimiento definido en la Farmacopea Europea (n.º de monografía de HA 1472, 01/2009).

65 HA de alto peso molecular tal como se usa en el presente documento describe un material de HA que tiene un peso molecular en el intervalo de 1,0 millón de Daltons ( $PM \geq 10^6$  Da o 1 MDa) a 4,0 MDa. Por ejemplo, el HA de alto peso molecular en las presentes composiciones puede tener un peso molecular en el intervalo de aproximadamente

1,5 MDa a aproximadamente 3,0 MDa, o el HA de alto peso molecular puede tener un peso molecular de aproximadamente 2,0 MDa. En otro ejemplo, el HA de alto peso molecular puede tener un peso molecular de aproximadamente 3,0 MDa.

5 HA de bajo peso molecular tal como se usa en el presente documento describe un material de HA que tiene un peso molecular de al menos 200.000 Da (0,2 MDa) a menos de 1,0 MDa, por ejemplo, entre aproximadamente 300.000 Da (0,3 MDa) y aproximadamente 750.000 Da (0,75 MDa), hasta pero sin exceder 0,99 MDa.

10 Preferiblemente, no hay solapamiento entre la distribución de peso molecular de los materiales de HA de bajo y alto peso molecular.

Preferiblemente, la mezcla del HA de bajo peso molecular y el HA de alto peso molecular tiene una distribución de peso molecular bimodal. La mezcla también puede tener una distribución multimodal.

15 El material de HA de alto meso molecular tiene un peso molecular promedio al menos dos veces el del material de HA de bajo peso molecular. Por ejemplo, la composición puede incluir un material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 500.000 Da, y un material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente, o al menos aproximadamente, 1,0 MDa.

20 En otro ejemplo, una composición según la invención puede incluir un material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 800.000 Da, y un material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente, o al menos aproximadamente, 1,6 MDa.

25 En un aspecto similar de la invención, se proporcionan métodos para producir una composición a base de HA que incluye generalmente las etapas de seleccionar un material de HA de bajo peso molecular y seleccionar un material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular al menos dos veces tan alto como el peso molecular del material de bajo peso molecular, combinar estos materiales de alto y bajo peso molecular, y reticular estos materiales combinados con un agente de reticulación adecuado.

30 Grado de reticulación tal como se usa en el presente documento se refiere a las zonas de unión intermoleculares que unen las moléculas de polímero de HA individuales, o cadenas de monómero, en una estructura permanente, o tal como se divulga en el presente documento la composición de material de relleno de tejidos blandos. Además, el grado de reticulación para los propósitos de la presente divulgación se define adicionalmente como la razón en peso en porcentaje del agente de reticulación con respecto a unidades monoméricas de HA dentro de la porción reticulada de la composición a base de HA. Se mide mediante la razón en peso de reticulante con respecto a monómeros de HA (reticulante:monómeros de HA).

35 Cohesivo tal como se usa en el presente documento es la capacidad de una composición a base de HA para conservar su forma y resistir a la compresión. En algunas realizaciones de la invención, la cohesividad incluye la capacidad del gel para absorber al menos una vez su peso de agua sin romperse en pequeños trozos de gel. La cohesividad se ve afectada por, entre otros factores, la razón en peso molecular del HA sin reticular inicial, el grado de reticulación y la cantidad de HA sin reticular residual tras la reticulación o añadida a la composición.

#### 45 Descripción detallada

La presente divulgación se refiere generalmente a materiales de relleno de tejidos blandos, por ejemplo, materiales de relleno dérmicos y subdérmicos inyectables, basados en ácidos hialurónicos (HA) y sales farmacéuticamente aceptables de HA, por ejemplo, hialuronato de sodio (NaHA). En un aspecto, las composiciones a base de HA descritas en el presente documento incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anestésico, por ejemplo, lidocaína. También se proporcionan métodos de producción de estas composiciones.

50 En un aspecto de la invención, las composiciones mantienen al menos uno de, o todos de, los siguientes aspectos después de la esterilización en autoclave eficaz y/o almacenamiento prolongado: aspecto transparente, pH para su uso en un paciente, fuerza de extrusión y/o características reológicas, concentración de HA, esterilidad, osmolaridad y concentración de lidocaína. También se proporcionan métodos o procedimientos de preparación de tales composiciones a base de HA así como productos producidos por tales métodos o procedimientos.

60 Tal como se usa en el presente documento, ácido hialurónico (HA) puede referirse a cualquiera de sus sales de hialuronato, e incluye, pero no se limita a, hialuronato de sodio (NaHA), hialuronato de potasio, hialuronato de magnesio, hialuronato de calcio, y combinaciones de los mismos. Pueden usarse tanto HA como sales farmacéuticamente aceptables del mismo en esta invención.

65 Generalmente, la concentración de HA en las composiciones descritas en el presente documento es preferiblemente de al menos 10 mg/ml y hasta aproximadamente 40 mg/ml.

En determinadas realizaciones, la concentración de HA en el componente reticulado de las presentes composiciones

es de aproximadamente 18,0 mg/g, aproximadamente 17,0 mg/g, aproximadamente 16,0 mg/g o aproximadamente 15,0 mg/g. En una realización, la concentración de HA en el componente reticulado es de aproximadamente 17,5 mg/g. En otra realización la concentración de HA en el componente reticulado es de 15,0 mg/g.

5 Además, en realizaciones con anestésicos, la concentración de uno o más anestésicos está en una cantidad eficaz para aliviar el dolor experimentado tras la inyección de la composición. El al menos un anestésico local puede seleccionarse del grupo de ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetilo, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, diciclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, mepilcaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetraína, tolicaína, trimecaína, zolamina, y sales de los mismos. En una realización, el al menos un agente anestésico es lidocaína, tal como en forma de lidocaína HCl. Las composiciones descritas en el presente documento pueden tener una concentración de lidocaína de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 1,0% en peso de la composición. En una realización, la composición tiene una concentración de lidocaína de aproximadamente el 0,3% en peso (% p/p) de la composición. La concentración de lidocaína en las composiciones descritas en el presente documento puede ser terapéuticamente eficaz, lo que significa que la concentración es adecuada para proporcionar un beneficio terapéutico sin infligir daño al paciente.

25 Además, se proporciona un método de preparación de una composición a base de HA en el que el método comprende proporcionar una composición de precursor que incluye un gel a base de HA reticulado de pH sustancialmente neutro y ajustar el pH del gel a un pH de más de aproximadamente 7,2, por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0. El método comprende además la etapa de combinar una disolución que contiene lidocaína, por ejemplo en forma de lidocaína HCl, con el gel ligeramente alcalino tras haberse ajustado así el pH y obtener una composición a base de HA que incluye lidocaína que es estable a la esterilización en autoclave.

Otro método de preparación de una composición a base de HA que contiene una cantidad eficaz de lidocaína comprende generalmente las etapas de: proporcionar material de NaHA purificado, por ejemplo, en forma de fibras; hidratar el material; y reticular el material hidratado con un agente de reticulación adecuado para formar un gel a base de HA reticulado. El método comprende además las etapas de neutralizar e hinchar el gel, y añadir al gel una disolución que contiene lidocaína, preferiblemente una sal ácida de clorhidrato de lidocaína, para formar un gel de HA/lidocaína. Además todavía, el método comprende además homogeneizar el gel de HA/lidocaína, y añadir una pequeña cantidad de una disolución de HA reticulado. La composición se envasa entonces en jeringas para su dispensación. Las jeringas se esterilizan entonces mediante esterilización en autoclave a una temperatura y presión eficaces. Según la presente descripción, los geles de HA/lidocaína envasados y esterilizados presentan una estabilidad potenciada en relación con composiciones a base de HA que incluyen lidocaína que se preparan usando métodos convencionales.

45 Los presentes productos y composiciones se considera que son estériles cuando se exponen a temperaturas de al menos aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C y/o presiones de al menos aproximadamente 83 kPa (12 libras por pulgada cuadrada (PSI)) a aproximadamente 138 kPa (20 PSI) durante la esterilización en autoclave durante un periodo de al menos aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos.

50 Los presentes productos y composiciones también permanecen estables cuando se almacenan durante largos periodos de tiempo a temperatura ambiente. Preferiblemente, las composiciones presentes permanecen estables durante un periodo de al menos aproximadamente dos meses, o al menos aproximadamente seis meses, o al menos aproximadamente 9 meses, o al menos aproximadamente 12 meses, o al menos aproximadamente 24 meses o al menos aproximadamente 36 meses, a temperaturas de al menos aproximadamente 25°C. En una realización específica, las composiciones son estables a una temperatura de hasta aproximadamente 45°C durante un periodo de al menos dos meses.

60 El procedimiento de fabricación incluye, en una realización, la etapa inicial de proporcionar materia prima de HA en forma de polvo o fibras de HA secas. La materia prima de HA puede ser HA, sus sales y/o mezclas de los mismos. En una realización preferida, el material de HA comprende fibras o polvo de NaHA, por ejemplo, fibras de NaHA de origen bacteriano. En algunos aspectos de la presente descripción, el material de HA puede derivarse de animales. El material de HA puede ser una combinación de materias primas que incluyen HA y al menos otro polisacárido, por ejemplo, glucosaminoglucano (GAG).

65 En un aspecto de la invención, el material de HA en las composiciones comprende o consiste casi completamente en HA de bajo peso molecular. En algunas realizaciones, casi el 100% del material de HA en las composiciones presentes puede ser HA de bajo peso molecular tal como se definió anteriormente. En otras realizaciones, al menos

el 50%, al menos aproximadamente el 70% o al menos aproximadamente el 90% del material de HA en las composiciones es HA de bajo peso molecular tal como se definió anteriormente, siendo la porción de HA restante HA de alto peso molecular.

5 Los expertos habituales en la técnica apreciarán que la selección de material de HA de alto y bajo peso molecular y sus razones o porcentajes relativos dependen de las características deseadas, por ejemplo, fuerza de extrusión, módulo elástico, módulo viscoso y ángulo de fase expresado como la razón del módulo viscoso con respecto al módulo elástico, y la cohesividad del producto final a base de HA. Para información adicional que pueda ser útil en la comprensión de éste y otros aspectos de la presente divulgación, véase Lebreton, publicación de solicitud de  
10 patente estadounidense n.º 2006/0194758.

En una realización, las fibras de NaHA puras, secas se hidratan en una disolución alcalina para producir un gel de NaHA sin reticular. Puede usarse cualquier disolución alcalina adecuada para hidratar el NaHA en esta etapa, por ejemplo, pero sin limitarse a disoluciones acuosas que contienen hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>), hidróxido de litio (LiOH), y similares. En otra realización, la disolución alcalina adecuada es una disolución acuosa que contiene NaOH. El gel alcalino resultante tendrá un pH por encima de 7,5. El pH del gel alcalino resultante puede tener un pH mayor de 9, mayor de 10, mayor de 12 o mayor de 13.  
15

La siguiente etapa en el procedimiento de fabricación implica la etapa de reticulación del gel de NaHA alcalino, hidratado con un agente de reticulación adecuado. El agente de reticulación puede ser cualquier agente que se sabe que es adecuado para la reticulación de polisacáridos y sus derivados por medio de sus grupos hidroxilo. Los agentes de reticulación adecuados incluyen pero no se limitan a, diglicidil éter de 1,4-butanodiol (o 1,4-bis(2,3-epoxipropoxi)butano o 1,4-bis(glicidil)oxibutano, todos los cuales se conocen comúnmente como BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno y 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano. El uso de más de un agente de reticulación o un agente de reticulación diferente no se excluye del alcance de la presente divulgación. En un aspecto de la presente divulgación, los geles de HA descritos en el presente documento se reticular usando BDDE.  
20  
25

La etapa de reticulación puede llevarse a cabo usando cualquier medio conocido por los expertos habituales en la técnica. Los expertos en la técnica aprecian cómo optimizar las condiciones de reticulación según la naturaleza del HA, y cómo llevar a cabo la reticulación hasta un grado optimizado.  
30

En otra realización, la reticulación del HA se logra durante la hidratación de las fibras de HA, hidratando las fibras de alto y bajo peso molecular en una disolución alcalina que contiene un agente de reticulación, por ejemplo, BDDE.

35 El grado de reticulación en el componente de HA de las composiciones presentes es de al menos aproximadamente el 1% y es de hasta aproximadamente el 20% de BDDE/HA, p/p, por ejemplo, entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 12%, por ejemplo, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 5% o aproximadamente el 4%.

40 Los geles de HA reticulados, hidratados pueden hincharse para obtener la concentración de HA deseada. Esta etapa puede lograrse neutralizando el gel de HA reticulado, hidratado, por ejemplo añadiendo una disolución acuosa que contiene un ácido, tal como HCl. Los geles se hinchan entonces en una disolución de solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante un tiempo suficiente y a una baja temperatura.

45 Los geles pueden purificarse ahora por medios convencionales tales como, diálisis frente a un tampón fosfato, o precipitación con alcohol, para recuperar el material reticulado, para estabilizar el pH del material y para eliminar cualquier agente de reticulación sin reaccionar. Puede añadirse agua adicional o una disolución acuosa ligeramente alcalina para llevar la concentración del HA en la composición hasta una concentración deseada. En algunas realizaciones, la concentración de HA del componente reticulado de las composiciones se ajusta a entre aproximadamente 15 mg/g y aproximadamente 20 mg/g. Por ejemplo, la concentración de HA de la porción reticulada de las composiciones puede ajustarse para producir una concentración de HA de aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 17 mg/g o aproximadamente 20 mg/g.  
50

El pH de los geles de HA purificados, de pH sustancialmente neutro, reticulados se ajusta preferiblemente para provocar que el gel se vuelva ligeramente alcalino de manera que los geles tengan un pH de más de aproximadamente 7,2, por ejemplo, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0. Esta etapa puede lograrse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, añadiendo una cantidad adecuada de NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub> o LiOH diluido, a los geles o cualquier otra molécula alcalina, disolución y/o composición de tamponamiento conocida por un experto en la técnica.  
55  
60

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un anestésico local, por ejemplo, lidocaína, tal como lidocaína HCl, se añade entonces a los geles de NaHA purificados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la lidocaína HCl se proporciona en una forma de polvo que se solubiliza usando agua para inyección (WFI). Los geles se mantienen neutros con un tampón o mediante ajuste con NaOH diluido con el fin de que la composición de HA/lidocaína final tenga un pH sustancialmente neutro deseado. Preferiblemente, las composiciones de material de relleno a base de HA finales que incluyen lidocaína tendrán una concentración de lidocaína de entre aproximadamente el 0,1% y  
65

aproximadamente el 5%, por ejemplo, aproximadamente el 2% en peso de la composición, o en otro ejemplo aproximadamente el 0,3%.

5 Tras la adición de la lidocaína HCl, o alternativamente, durante la adición de la lidocaína HCl, los geles de HA/lidocaína, o composiciones, se homogeneizan preferiblemente para crear geles de HA/lidocaína altamente homogéneos que tienen una estabilidad y consistencia deseadas. Preferiblemente, la etapa de homogeneización comprende mezclar, agitar o batir los geles con una fuerza de cizalladura controlada obteniendo mezclas sustancialmente homogéneas.

10 Las composiciones de HA/lidocaína reticuladas descritas en el presente documento presentan una viscosidad que depende de las propiedades de la composición y la presencia de al menos un agente anestésico. La viscosidad de la composición de HA/lidocaína puede ser de desde aproximadamente 50 Pa·s hasta aproximadamente 450 Pa·s. En otras realizaciones, la viscosidad puede ser de desde aproximadamente 100 Pa·s hasta aproximadamente 400 Pa·s, o desde aproximadamente 150 Pa·s hasta aproximadamente 350 Pa·s.

15 Tras homogeneizar opcionalmente la composición de HA reticulada, se añade una cantidad de disolución de HA sin reticular a la composición.

20 La disolución de HA sin reticular añadida tiene una concentración de HA de entre 27 mg/g y 33 mg/g. El HA en la disolución sin reticular es un HA de alto peso molecular, que tiene un peso molecular de al menos 1,0 MDa hasta 4,0 MDa, por ejemplo, un peso molecular de aproximadamente 1,2 MDa, aproximadamente 1,4 MDa, aproximadamente 1,6 MDa, aproximadamente 1,8 MDa, aproximadamente 2,0 MDa, aproximadamente 2,2 MDa aproximadamente 2,4 MDa, aproximadamente 2,6 MDa, aproximadamente 2,8 MDa, aproximadamente 3,0 MDa, aproximadamente 3,2 MDa, aproximadamente 3,4 MDa, aproximadamente 3,6 MDa o aproximadamente 3,8. La disolución de HA sin reticular se añade al componente de HA reticulado para producir una composición que contiene la disolución de HA sin reticular en una cantidad de al menos el 0,5% y menos del 5% p/p.

30 Tras añadir el gel de HA sin reticular al gel de HA reticulado, las composiciones se introducen en jeringas y se esterilizan. Las jeringas útiles según la presente descripción incluyen cualquier jeringa conocida en la técnica que pueda suministrar composiciones de material de relleno dérmico viscosas. Las jeringas tienen generalmente un volumen interno de aproximadamente 0,4 ml a aproximadamente 3 ml, más preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1,5 ml o de entre aproximadamente 0,8 ml y aproximadamente 2,5 ml. Este volumen interno está asociado con un diámetro interno de la jeringa que desempeña un papel clave en la fuerza de extrusión necesaria para inyectar composiciones de material de relleno dérmico de alta viscosidad. Los diámetros internos son generalmente de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 9 mm, más preferiblemente desde aproximadamente 4,5 mm hasta aproximadamente 6,5 mm o desde aproximadamente 4,5 mm hasta aproximadamente 8,8 mm. Además, la fuerza de extrusión necesaria para suministrar las composiciones de HA a partir de la jeringa depende del calibre de la aguja. Los calibres de las agujas usadas incluyen generalmente calibres de entre aproximadamente 18G y aproximadamente 40G, más preferiblemente de aproximadamente 25G a aproximadamente 33G, o desde aproximadamente 25G hasta aproximadamente 30G. Un experto habitual en la técnica puede determinar las dimensiones correctas de la jeringa y el calibre de la aguja requerido para llegar a un requisito de fuerza de extrusión particular.

45 Las fuerzas de extrusión presentadas por las composiciones de HA descritas en el presente documento usando las dimensiones de la aguja descritas anteriormente son a velocidades de inyección que son cómodas para un paciente. Cómodo para un paciente se usa para definir una velocidad de inyección que no lesiona ni provoca un dolor en exceso en un paciente tras la inyección en el tejido blando. Un experto en la técnica apreciará que cómodo tal como se usa en el presente documento incluye no sólo la comodidad del paciente, sino también la comodidad y capacidad del médico o técnico médico que inyecta las composiciones de HA. Aunque pueden lograrse determinadas fuerzas de extrusión con las composiciones de HA de la presente descripción, un experto en la técnica entiende que fuerzas de extrusión altas pueden conducir a una falta de control durante la inyección y que tal falta de control puede dar como resultado dolor adicional para el paciente. Las fuerzas de extrusión de las presentes composiciones de HA/lidocaína pueden ser de desde aproximadamente 5 N hasta aproximadamente 20 N, o más preferiblemente desde aproximadamente 8 N hasta aproximadamente 15 N, cuando se extruyen a 13,5 mm/min en una jeringa de 55 1,0 ml con una aguja convencional de 30G<sup>1/2</sup>.

Esterilización, tal como se usa en el presente documento, comprende cualquier método conocido en la técnica para destruir o eliminar eficazmente agentes transmisibles, preferiblemente sin alterar o degradar sustancialmente las composiciones de HA/lidocaína.

60 Un método de esterilización preferible de las jeringas cargadas es mediante autoclave. La esterilización en autoclave puede lograrse aplicando una mezcla de calor, presión y humedad a una muestra que necesita esterilización. Pueden usarse muchas temperaturas, presiones y tiempos de ciclo de esterilización diferentes para esta etapa. Por ejemplo, las jeringas cargadas pueden esterilizarse a una temperatura de al menos aproximadamente 120°C a aproximadamente 130°C o más. Puede utilizarse o no humedad. La presión aplicada depende en algunas realizaciones de la temperatura usada en el proceso de esterilización. El ciclo de esterilización puede ser de al

menos aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos o más.

Otro método de esterilización incorpora el uso de una especie gaseosa que se sabe que destruye o elimina agentes transmisibles. Preferiblemente, se usa óxido de etileno como gas de esterilización y se sabe en la técnica que es útil en la esterilización de productos y dispositivos médicos.

Un método de esterilización adicional incorpora el uso de una fuente de irradiación que se sabe en la técnica que destruye o elimina agentes transmisibles. Se dirige un haz de irradiación a la jeringa que contiene la composición de HA, y la longitud de onda de la energía destruye o elimina los agentes transmisibles no deseados. La energía preferible útil incluye, pero no se limita a luz ultravioleta (UV), irradiación gamma, luz visible, microondas o cualquier otra longitud de onda o banda de longitudes de onda que destruye o elimina los agentes transmisibles no deseados, preferiblemente sin alterar o degradar sustancialmente la composición de HA.

#### EJEMPLO 1 (ejemplo de referencia)

##### Fabricación de un material de relleno blando de bajo peso molecular que incluye lidocaína

Se hidratan el 90% de polvo o fibras de NaHA que tienen un bajo peso molecular y el 10% de polvo o fibras de NaHA que tienen un alto peso molecular, (razón de alto peso molecular con respecto a bajo peso molecular de 2:1) en una disolución alcalina, por ejemplo, una disolución acuosa que contiene NaOH. Se mezcla la mezcla a temperatura ambiental, aproximadamente 23°C, para formar un gel de HA alcalino, sustancialmente homogéneo.

Se diluye un agente de reticulación, BDDE, en una disolución acuosa y se añade al gel de HA alcalino. Se homogeneiza la mezcla durante varios minutos.

La mezcla de gel de HA reticulado resultante se calienta entonces a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 3 horas. El material es ahora un gel de HA/BDDE altamente reticulado (aspecto = gel sólido). Este gel reticulado se neutraliza entonces con una disolución ácida adecuada. El gel de HA neutralizado se hincha entonces en un tampón fosfato a una temperatura fría, por ejemplo una temperatura de aproximadamente 5°C, para obtener un gel de HA altamente cohesivo. En este ejemplo específico, la disolución de solución salina tamponada con fosfato contiene agua para inyección (WFI), hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio. Cuando se neutraliza y se hincha, el agua absorbida por el componente de HA reticulado está en una razón en peso de al menos 1:1, y sin que el gel se rompa en trozos.

El gel de HA hinchado se agita entonces mecánicamente y se carga en membranas de diálisis y se dializa frente a un tampón fosfato. El gel de HA se carga en membranas de diálisis y se dializa frente a un tampón fosfato durante hasta varios días con cambios regulares del baño, con el fin de retirar el reticulante sin reaccionar, para estabilizar el pH próximo a la neutralidad (pH=7,2) y para garantizar una osmolaridad apropiada del gel de HA. La osmolaridad del gel de HA resultante es de entre aproximadamente 200 mOsmol y aproximadamente 400 mOsmol, lo más preferiblemente de aproximadamente 300 mOsmol.

Tras la diálisis, el gel de HA resultante tiene un pH sustancialmente neutro, preferiblemente de aproximadamente 7,2.

Se solubiliza en primer lugar clorhidrato de lidocaína (lidocaína HCl) en forma de polvo en WFI y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. Se añade la disolución de NaOH diluida al gel de HA con el fin de alcanzar un pH ligeramente básico (por ejemplo, un pH de entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8). La disolución de lidocaína HCl se añade entonces al gel ligeramente básico hasta alcanzar una concentración deseada final, por ejemplo, una concentración de aproximadamente el 0,3% (p/p). El pH resultante de la mezcla de HA/lidocaína es entonces de aproximadamente 7 y la concentración de HA es de aproximadamente 24 mg/ml. Se realiza mezclado mecánico con el fin de obtener una homogeneidad apropiada en un reactor convencional equipado con un mecanismo mezclador apropiado.

Se añade una cantidad de gel de HA sin reticular a la mezcla de gel de HA/lidocaína. Específicamente, se hinchan fibras de HA de alto peso molecular en una disolución de tampón fosfato, con el fin de obtener un gel viscoelástico homogéneo. Este gel de HA sin reticular se añade entonces al gel de HA/lidocaína reticulado (por ejemplo, a aproximadamente el 1%, p/p). Entonces se carga el gel resultante en jeringas estériles listas para llenarse y se esterilizan en autoclave a temperaturas y presiones suficientes para la esterilización durante al menos aproximadamente 1 minuto.

Tras la esterilización en autoclave, se envasa el producto de HA/lidocaína final y se distribuye a los médicos. El producto de HA/lidocaína esterilizado en autoclave tiene una viscosidad, cohesividad y fuerza de extrusión que son aceptables. No se encuentra degradación del producto de gel de HA/lidocaína durante las pruebas del producto tras haber pasado el producto varios meses en almacenamiento.

#### EJEMPLO 2

Fabricación de un material de relleno blando de bajo peso molecular de la invención (sin lidocaína)

- 5 Se pesan 0,8 g de fibras presecadas de hialuronato de sodio (NaHA) que tienen un peso molecular de aproximadamente 0,2 MDa en un primer receptáculo.
- Se pesan 0,2 g de fibras presecadas de NaHA, que tienen un peso molecular de aproximadamente 2,4 MDa, en otro receptáculo.
- 10 Se combinan los dos grados diferentes de NaHA.
- En un receptáculo separado, se diluye el agente de reticulación elegido, diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE), en una disolución de hidróxido de sodio al 1%.
- 15 Se añaden entonces 6,8 g de la disolución de BDDE previamente preparada diluida hasta 1/100 a las fibras de NaHA mezcladas, todavía en el estado sólido, y se homogeneiza la mezcla mecánicamente con una espátula. Se mezcla la mezcla durante dos horas a aproximadamente 20°C hasta obtener un gel de HA alcalino, sustancialmente homogéneo.
- 20 La mezcla se coloca entonces en un baño de agua caliente a 50°C durante de 2 a 3 horas, con homogeneización adicional tras 15 minutos de inmersión.
- El polímero de HA reticulado resultante se sumerge entonces en un tampón fosfato (PB) para estabilizar el pH.
- 25 El polímero de NaHA reticulado hinchado se purifica entonces mediante inmersión en diferentes baños de tampón fosfato para eliminar el agente de reticulación y HA sin reaccionar.
- Se hidrata material de HA seco que tiene un alto peso molecular en 1 litro de agua para obtener un gel de HA sin reticular. Se mezcla un 1% de este gel de HA correspondiente a la cantidad en la composición final en el gel de HA reticulado para proporcionar una composición de material de relleno dérmico según la presente invención.
- 30 El hidrogel obtenido se homogeneiza entonces mecánicamente para garantizar la homogeneidad final, y se envasa en jeringas que se esterilizan en un autoclave.
- 35 El gel obtenido es una composición inyectable de larga duración que usa una aguja de calibre fino (por ejemplo calibre 30 o calibre 33) para mejorar las líneas de pliegue nasolabial de la cara.
- Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un determinado grado de particularidad, se entiende que la presente divulgación se ha realizado sólo a modo de ejemplo, y que los expertos en la técnica pueden recurrir a numerosos cambios en la combinación y disposición de partes sin apartarse del alcance de la invención, tal como se reivindica a continuación en el presente documento.
- 40

## REIVINDICACIONES

1. Composición de material de relleno de tejidos blandos que comprende:

5 (1) un componente de ácido hialurónico (HA) reticulado que comprende una mezcla reticulada de (i) un primer material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 0,20 MDa y 0,99 MDa, y (ii) un segundo material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa;

10 en la que:

el peso molecular promedio del segundo material de HA de alto peso molecular es al menos dos veces el del primer material de HA de bajo peso molecular;

15 los materiales de HA son ácido hialurónico o una o más sales del mismo;

el componente de HA reticulado tiene una concentración de material de HA de entre 15,0 mg/g y 20,0 mg/g;

20 la mezcla reticulada contiene más del 50% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular;

y la reticulación se logra mediante el uso de un agente de reticulación; y

25 (2) una disolución de HA reticulado que comprende entre 27 mg/g y 33 mg/g de HA sin reticular o una sal del mismo que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, y que está presente en la composición en una cantidad de al menos el 0,5% p/p y menos del 5,0% p/p;

en la que cada peso molecular (PM) promedio se calcula usando la siguiente ecuación:

$$PM = [\eta / (9,78 \times 10^{-5})]^{1,45}$$

30 en la que  $\eta$  es la viscosidad intrínseca en m<sup>3</sup>/kg del material de HA, tal como se mide usando el método definido en la Farmacopea Europea (Farm. Eur.), n.º de monografía 1472, 01/2009.

35 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el HA sin reticular o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio de entre 2,0 MDa y 4,0 MDa.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que el peso molecular promedio del primer material de HA de bajo peso molecular es de entre 0,5 MDa y 0,99 MDa.

40 4. Composición según la reivindicación 3, en la que el peso molecular promedio del primer material de HA de bajo peso molecular está en el intervalo de 720.000-880.000 Da.

45 5. Composición según la reivindicación 1, en la que la mezcla reticulada contiene al menos el 70% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular.

6. Composición según la reivindicación 1, en la que el agente de reticulación se selecciona de diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE), 1,4-bis(2,3-epoxipropoxi)butano, 1,4-bis(glicidiloxi)butano, 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno, 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano y diglicidil éter de 1,4-butanodiol.

50 7. Composición según la reivindicación 1, en la que el componente de HA reticulado tiene una concentración de material de HA en el intervalo de 13,5-16,5 mg/g.

8. Composición según la reivindicación 1, en la que la disolución de HA sin reticular está presente en la composición en una cantidad de al menos el 0,5% p/p y menos del 1,0% p/p.

55 9. Composición según la reivindicación 1, que comprende además al menos un agente anestésico combinado con el componente de HA reticulado.

60 10. Método de producción de una composición de material de relleno de tejidos blandos que comprende las etapas de:

preparar un gel de HA reticulado que comprende una mezcla reticulada de (i) un primer material de HA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de al menos 0,2 MDa y menos de 1,0 MDa, y (ii) un segundo material de HA de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, en el que el peso molecular promedio del segundo material de HA de alto peso molecular es al menos dos veces el del primer material de bajo peso molecular, la mezcla comprende más del 50% p/p del

65

## ES 2 637 202 T3

primer material de HA de bajo peso molecular, y los materiales de HA son ácido hialurónico o una o más sales del mismo;

5 ajustar la concentración del material de HA en el gel de HA reticulado hasta entre 15,0 mg/g y 20,0 mg/g;

preparar una disolución que comprende HA sin reticular o una sal del mismo que tiene un peso molecular promedio de entre 1,0 MDa y 4,0 MDa, estando el HA sin reticular o una sal del mismo contenido en la disolución a una concentración de entre 27 mg/g y 33 mg/g; y

10 combinar el gel con la disolución para formar una composición que contiene la disolución en una cantidad de al menos el 0,5% p/p y menos del 5,0% p/p;

en el que cada peso molecular (PM) promedio se calcula usando la siguiente ecuación:

15 
$$PM = [\eta / (9,78 \times 10^{-5})]^{1,45}$$

en la que  $\eta$  es la viscosidad intrínseca en m<sup>3</sup>/kg del material de HA, tal como se mide usando el método definido en la Farmacopea Europea (Farm. Eur.), n.º de monografía 1472, 01/2009.

20 11. Método según la reivindicación 10, en el que la mezcla reticulada comprende más del 70% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular.

12. Método según la reivindicación 11, en el que la mezcla reticulada comprende más del 90% p/p del primer material de HA de bajo peso molecular.

25 13. Método según la reivindicación 10, que comprende además la etapa de combinar al menos un agente anestésico con el gel.

30 14. Método según la reivindicación 13, en el que la etapa de combinar al menos un agente anestésico con el gel se realiza antes de la etapa de combinar el gel con la disolución.