

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 023**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365	(2006.01) A61K 8/67	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01) A61K 8/36	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01) A61K 8/02	(2006.01)
A61K 8/04	(2006.01)	
A61L 27/20	(2006.01)	
A61K 8/42	(2006.01)	
A61L 27/50	(2006.01)	
A61L 27/52	(2006.01)	
A61L 27/54	(2006.01)	
A61K 8/55	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2012** **PCT/IB2012/001525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14013286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2012** **E 12766476 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2874598**

54 Título: **Formulación de ácido hialurónico que contiene piruvato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2018

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

72 Inventor/es:
PIERRE, SEBASTIEN

74 Agente/Representante:
FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 660 023 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

Formulación de ácido hialurónico que contiene piruvato

5 ANTECEDENTES

El envejecimiento de la piel es un fenómeno progresivo, se produce con el tiempo y puede verse afectado por factores relacionados con el estilo de vida, tales como el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y la exposición al sol. El envejecimiento de la piel facial se puede caracterizar por atrofia, lasitud y acumulación de grasa. La atrofia corresponde a una reducción masiva del grosor del tejido cutáneo. La lasitud de los tejidos subcutáneos puede causar un exceso de piel y ptosis y puede causar la aparición de mejillas y párpados caídos. La acumulación de grasa se refiere a un aumento en el exceso de peso por hinchazón de la parte inferior de la cara y el cuello. Estos cambios están normalmente asociados a la sequedad, pérdida de elasticidad y textura rugosa.

El hialuronano, también conocido como ácido hialurónico (HA), se distribuye ampliamente por todo el cuerpo humano en los tejidos conectivos y epiteliales y abunda en las diferentes capas de la piel, donde tiene múltiples funciones, tales como, por ejemplo, garantizar una buena hidratación, ayudar a la organización de la matriz extracelular, actuar como un material de relleno y participar en los mecanismos de reparación tisular. Sin embargo, con la edad, disminuye la cantidad de HA, colágeno, elastina y otros polímeros de matriz presentes en la piel. Por ejemplo, la exposición repetida a luz ultravioleta, por ejemplo, del sol, hace que las células dérmicas tanto disminuyan su producción de HA como aumenten la velocidad de su degradación. Esta pérdida de HA puede dar como resultado diversas afecciones de la piel, tales como, por ejemplo, imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos, y similares. Por ejemplo, existe una fuerte correlación entre el contenido de agua en la piel y los niveles de HA en el tejido dérmico. A medida que la piel envejece, la cantidad y calidad de HA en la piel se reduce. Estos cambios causan el secado y la formación de arrugas de la piel.

Los materiales de relleno dérmicos son útiles en el tratamiento de afecciones de tejidos blandos y en otras terapias de la piel porque los materiales de relleno pueden reemplazar los polímeros de matriz endógena perdidos o mejorar/facilitar la función de los polímeros de matriz existentes para tratar estas afecciones de la piel. En el pasado, tales composiciones se han usado en aplicaciones cosméticas para rellenar arrugas, líneas, pliegues, cicatrices, y para mejorar el tejido dérmico, tal como, por ejemplo, dar volumen a labios delgados, o rellenar ojos hundidos o mejillas planas. Un polímero de matriz común usado en composiciones de material de relleno dérmico es el HA. Debido a que el HA es natural para el cuerpo humano, es un tratamiento generalmente bien tolerado y de bajo riesgo para una amplia variedad de afecciones de la piel. Por ejemplo, el documento US 2010/028437 A1 describe materiales de relleno de tejido blando que comprenden ácido hialurónico reticulado. Desafortunadamente, algunas composiciones de HA son menos estables a la esterilización, tal como la esterilización térmica, de lo deseable.

RESUMEN

Cuando se incorpora en una composición de ácido hialurónico, el piruvato puede ayudar a estabilizar el ácido hialurónico y/u otros aditivos que podrían estar presentes en la composición.

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende: un ácido hialurónico o una sal del mismo y ácido pirúvico o una sal del mismo, donde el ácido hialurónico o su sal está reticulado, la composición es adecuada para uso como material de relleno dérmico, y la composición es un gel que es estable a la esterilización térmica.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición preparada mediante un proceso que comprende: tratar térmicamente un gel que comprende un ácido hialurónico reticulado o una sal del mismo y ácido pirúvico o una sal del mismo.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un producto de material de relleno dérmico que comprende una composición divulgada en el presente documento.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de mejora de la estabilidad térmica de un producto de material de relleno dérmico, que comprende: formar un gel que comprende una combinación de ácido pirúvico o una sal del mismo y un ácido hialurónico reticulado o una sal del mismo; donde el ácido pirúvico o una sal del mismo es eficaz para mejorar la estabilidad térmica del gel.

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico de la fuerza de extrusión de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

5 La figura 2 es un gráfico del módulo elástico de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

La figura 3 es un gráfico del módulo viscoso de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

10 La figura 4 es un gráfico del pH de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

15 La figura 5 es un gráfico de la fuerza de extrusión de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

La figura 6 es un gráfico del módulo elástico de algunas composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

20 La figura 7 es un gráfico del módulo viscoso de las composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

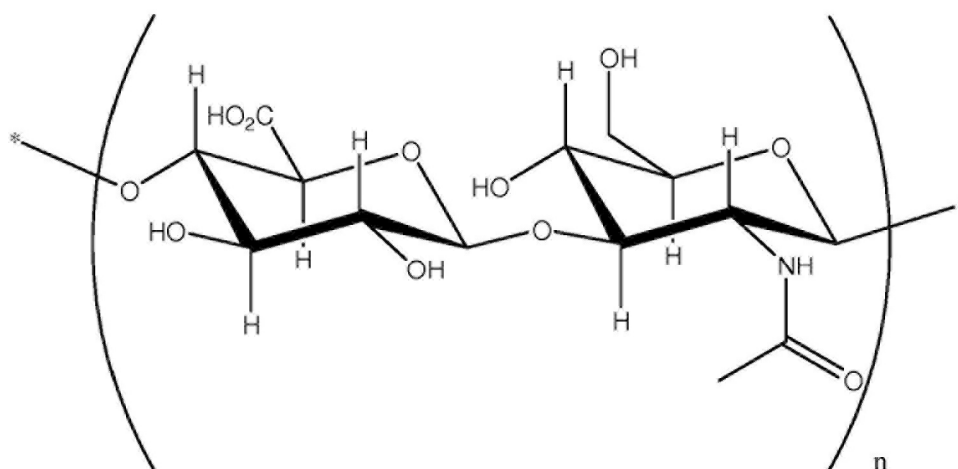
La figura 8 es un gráfico de la tangente delta de las composiciones del Ejemplo 1 mientras están almacenadas a 45 °C durante 60 días.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Puede añadirse un piruvato, tal como piruvato sódico, a una composición de ácido hialurónico para ayudar a estabilizar la composición. Por ejemplo, la adición de piruvato sódico u otro piruvato puede tener un impacto significativo sobre la estabilidad de un gel de ácido hialurónico (por ejemplo, esterilización y estabilidad térmica) y los otros ingredientes presentes en la formulación (tales como ascorbilfosfato sódico o vitagen).

30 El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano no sulfatado que mejora la retención de agua y resiste el estrés hidrostático. No es inmunógeno y puede modificarse químicamente de numerosas maneras. El ácido hialurónico puede ser aniónico a intervalos de pH alrededor o por encima del pKa de sus grupos ácido carboxílico. A menos que se indique claramente lo contrario, la referencia al ácido hialurónico, hialuronano o HA en el presente documento puede incluir su forma totalmente protonada o no iónica como se representa a continuación, así como cualquier forma aniónica y sales de ácido hialurónico, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio, sales de calcio, etc.

40



Ácido hialurónico

Puede usarse cualquier cantidad adecuada de HA en una composición, tal como de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p; de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p; de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 2,5 % p/p; de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p; de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 3 % p/p; aproximadamente el 0,5 % p/p; aproximadamente el 0,6 %; aproximadamente el 1,2 % p/p; aproximadamente el 1,25 % p/p; aproximadamente el 1,3 % p/p; aproximadamente el 1,35 % p/p; aproximadamente el 1,4 % p/p; aproximadamente el 1,5 % p/p; aproximadamente el 1,75 % p/p; aproximadamente el 2 % p/p; aproximadamente el 2,4 % p/p; aproximadamente el 2,5 % p/p; o cualquier concentración en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Un HA puede tener cualquier peso molecular adecuado, tal como un peso molecular promedio de aproximadamente 5.000 Da a aproximadamente 20.000.000 Da; de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 800.000 Da o de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da.

En algunas realizaciones, un HA comprende tanto HA de alto peso molecular como HA de bajo peso molecular, donde el HA de alto peso molecular tiene un peso molecular mayor de aproximadamente 2.000.000 Da y donde el HA de bajo peso molecular tiene un peso molecular menor de aproximadamente 1.000.000 Da.

En algunas composiciones, un HA puede tener un bajo peso molecular, por ejemplo, de aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, aproximadamente 800.000 Da, aproximadamente 900.000 Da, como máximo aproximadamente 100.000 Da, como máximo aproximadamente 200.000 Da, como máximo aproximadamente 300.000 Da, como máximo aproximadamente 400.000 Da, como máximo aproximadamente 500.000 Da, como máximo aproximadamente 600.000 Da, como máximo aproximadamente 700.000 Da, como máximo aproximadamente 800.000 Da, como máximo aproximadamente 900.000 Da, como máximo aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 100.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 200.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 500.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 600.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 700.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 600.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 800.000 Da o de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 700.000 Da.

En algunas realizaciones, un HA puede tener un alto peso molecular, tal como aproximadamente 1.000.000 Da, aproximadamente 1.500.000 Da, aproximadamente 2.000.000 Da, aproximadamente 2.500.000 Da, aproximadamente 3.000.000 Da, aproximadamente 3.500.000 Da, aproximadamente 4.000.000 Da,

aproximadamente 4.500.000 Da, aproximadamente 5.000.000 Da, como mínimo aproximadamente 1.000.000 Da, como mínimo aproximadamente 1.500.000 Da, como mínimo aproximadamente 2.000.000 Da, como mínimo aproximadamente 2.500.000 Da, como mínimo aproximadamente 3.000.000 Da, como mínimo aproximadamente 3.500.000 Da, como mínimo aproximadamente 4.000.000 Da, como mínimo aproximadamente 4.500.000 Da, o como mínimo aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 1.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 1.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 3.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 3.500.000 Da o de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 4.000.000 Da.

Un HA puede ser una combinación de una fracción de HA de bajo peso molecular y una fracción de HA de alto peso molecular. Una fracción de HA de alto peso molecular incluye HA que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1.000.000 Da o superior, tal como aproximadamente 1.500.000 Da, aproximadamente 2.000.000 Da, aproximadamente 2.500.000 Da, aproximadamente 3.000.000 Da, aproximadamente 3.500.000 Da, aproximadamente 4.000.000 Da, aproximadamente 4.500.000 Da o aproximadamente 5.000.000 Da. Una fracción de HA de bajo peso molecular incluye HA que tiene un peso molecular medio de menos de aproximadamente 1.000.000 Da, tal como aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, aproximadamente 800.000 Da o aproximadamente 900.000 Da.

En una composición HA que comprende una fracción de HA de bajo peso molecular y una fracción de HA de alto peso molecular, se puede usar cualquier relación adecuada de HA de alto peso molecular respecto a HA de bajo peso molecular. En algunas realizaciones, la relación en peso de HA de alto peso molecular respecto a HA de bajo peso molecular puede ser de aproximadamente 20, aproximadamente 15, aproximadamente 10, aproximadamente 5, aproximadamente 1, aproximadamente 0,07, aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,2 o aproximadamente 0,1. Una relación en peso es el cociente (peso de HA de alto peso molecular)/(HA de bajo peso molecular). Por ejemplo, una composición que tiene 20 g de HA de alto peso molecular y 1 g de HA de bajo peso molecular tiene una relación en peso de HA de alto peso molecular respecto a HA de bajo peso molecular de 20.

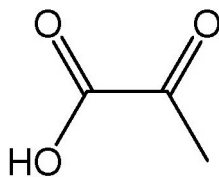
Una fracción de HA no reticulada también puede mejorar las propiedades reológicas de una composición de HA para mejorar el tratamiento de una afección de la piel. En aspectos de esta realización, una composición comprende un HA no reticulado donde el HA no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/g, aproximadamente 3 mg/g, aproximadamente 4 mg/g, aproximadamente 5 mg/g, aproximadamente 6 mg/g, aproximadamente 7 mg/g, aproximadamente 8 mg/g, aproximadamente 9 mg/g, aproximadamente 10 mg/g, aproximadamente 11 mg/g, aproximadamente 12 mg/g, aproximadamente 13 mg/g, aproximadamente 13,5 mg/g, aproximadamente 14 mg/g, aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 16 mg/g, aproximadamente 17 mg/g, aproximadamente 18 mg/g, aproximadamente 19 mg/g, aproximadamente 20 mg/g, aproximadamente 40 mg/g, como mínimo aproximadamente 1 mg/g, como mínimo aproximadamente 2 mg/g, como mínimo aproximadamente 3 mg/g, como mínimo aproximadamente 4 mg/g, como mínimo aproximadamente 5 mg/g, como mínimo aproximadamente 10 mg/g, como mínimo aproximadamente 15 mg/g, como mínimo aproximadamente 20 mg/g, como mínimo aproximadamente 25 mg/g, como mínimo aproximadamente 35 mg/g, como máximo aproximadamente 1 mg/g, como máximo aproximadamente 2 mg/g, como máximo aproximadamente 3 mg/g, como máximo aproximadamente 4 mg/g, como máximo aproximadamente 5 mg/g, como máximo aproximadamente 10 mg/g, como máximo aproximadamente 15 mg/g, como máximo aproximadamente 20 mg/g, como máximo aproximadamente 25 mg/g, de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 40 mg / g, de aproximadamente 7,5 mg/g a aproximadamente 19,5 mg/g, de aproximadamente 8,8 mg/g a aproximadamente 19 mg/g, de aproximadamente 9 mg/g a aproximadamente 18 mg/g, de aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 17 mg/g, de aproximadamente 11 mg/g a aproximadamente 16 mg/g, o de aproximadamente 12 mg/g a aproximadamente 15 mg/g. En algunas realizaciones, la relación de HA reticulado respecto a HA no reticulado es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05.

Un HA puede estar reticulado, parcialmente reticulado o sustancialmente no reticulado. En algunas realizaciones, una fracción de HA de bajo peso molecular puede estar reticulada, una fracción de HA de bajo peso molecular puede estar reticulada parcialmente, o una fracción de HA de bajo peso molecular puede estar no reticulada; y una fracción de HA de alto peso molecular puede estar reticulada, una fracción de alto peso molecular puede estar parcialmente reticulada, o una fracción de HA de alto peso molecular puede estar no reticulada.

Un HA reticulado puede resultar de la unión de dos o más moléculas de HA individuales, ya sea directamente o

mediante un resto de unión. La reticulación de HA puede aumentar la viscosidad de una composición de HA acuosa, lo que puede dar como resultado la formación de un hidrogel. El HA se puede reticular usando agentes reticulantes de dialdehído o disulfuro que incluyen, sin limitación, agentes reticulantes basados en PEG multifuncionales, divinilsulfonas, diglicidil éteres, bis-epóxidos y biscarbodiimidas. Los ejemplos no limitantes de agentes reticulantes incluyen agentes reticulantes basados en PEG multifuncionales como pentaeritritol tetraglicidil éter (PETGE), divinilsulfona (DVS), 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno (EGDGE), 1,2,7,8-diepoxioctano (DEO), (fenilenbis-(etil)-carbodiimida y 1,6 hexametilénbis(etilcarbodiimida).), dihidrazida adípica (ADH), bis(sulfosuccinimidil)suberato (BS), hexametilendiamina (HMDA), 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano, o combinaciones de los mismos. Otros agentes reticulantes útiles se divulgan en Stroumpoulis y Tezel, Tunably Crosslinked Polysaccharide Compositions, documento US2011/0077737, que se incorpora como referencia en su totalidad. Los procedimientos no limitantes de reticulación de HA se describen en, por ejemplo, Piron y Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, publicación de patente de Estados Unidos 2003/0148995; Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl Methyl Cellulose, Preparation and Uses, publicación de patente de Estados Unidos 2008/0089918; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, publicación de patente de Estados Unidos 2010/0028438; y Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, publicación de patente internacional WO 2004/073759, cada uno de los cuales se incorpora por el presente como referencia en su totalidad.

El término "piruvato" generalmente incluye ácido pirúvico y/o sales de ácido pirúvico, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio, sales de calcio, etc. El piruvato puede ayudar a estabilizar una composición de HA. Por ejemplo, el piruvato puede estabilizar el HA y/u otros componentes en una composición de HA, tales como lidocaína, ácido ascórbico, ascorbilfosfato sódico, vitagen, etc.



Ácido pirúvico

Puede usarse cualquier cantidad adecuada de piruvato, tal como de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p; de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p; de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p; de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p; aproximadamente el 0,01 % p/p, aproximadamente el 0,05 % p/p, aproximadamente el 0,1 % p/p, aproximadamente el 0,25 % p/p, aproximadamente el 0,5 % p/p, aproximadamente el 1 % p/p, o cualquier concentración en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

Una composición de HA puede comprender opcionalmente un agente anestésico. Un agente anestésico puede ser un agente anestésico local, que incluye un agente anestésico que causa una anestesia local reversible o una pérdida de nocicepción, tal como, por ejemplo, anestésicos locales de aminoamida y anestésicos locales aminoestéricos. Los ejemplos no limitantes de agentes anestésicos pueden incluir lidocaína, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaina, cocaetileno, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodon, diciclomina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetracaína, tolicaína, trimecaína, zolamina, combinaciones de los mismos y sales de los mismos. Los ejemplos no limitantes de anestésicos locales aminoestéricos incluyen procaína, cloroprocaina, cocaína, ciclometicaína, dimetocaína (larocaína), propoxicaína, procaína (novocaína), proparacaína, tetracaína (ametocaína). Los ejemplos no limitantes de anestésicos locales de aminoamida incluyen articaína, bupivacaína, cincocaína (dibucaína), etidocaína, levobupivacaína, lidocaína (lignocaína), mepivacaína, piperocaína, prilocaína,

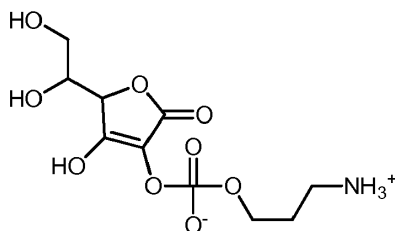
ropivacaína, trimecaína o una combinación de los mismos.

La cantidad de un agente anestésico incluido puede ser una cantidad eficaz para reducir el dolor experimentado por una persona tras la administración de la composición, tal como aproximadamente el 0,1 %, aproximadamente el 0,2 %, aproximadamente el 0,3 %, aproximadamente el 0,4 %, aproximadamente el 0,5 %, aproximadamente el 0,6 %, aproximadamente el 0,7 %, aproximadamente el 0,8 %, aproximadamente el 0,9 %, aproximadamente el 1,0 %, aproximadamente el 2,0 %, aproximadamente el 3,0 %, aproximadamente el 4,0 %, aproximadamente el 5,0 %, aproximadamente el 6,0 %, aproximadamente el 7,0 %, aproximadamente el 8,0 %, aproximadamente el 9,0 %, aproximadamente el 10 %, como mínimo aproximadamente el 0,1 %, como mínimo aproximadamente el 0,2 %, como mínimo aproximadamente el 0,3 %, como mínimo aproximadamente el 0,4 %, como mínimo aproximadamente el 0,5 %, como mínimo aproximadamente el 0,6 %, como mínimo aproximadamente el 0,7 %, como mínimo aproximadamente el 0,8 %, como mínimo aproximadamente el 0,9 %, como mínimo aproximadamente el 1,0 %, como mínimo aproximadamente el 2,0 %, como mínimo aproximadamente el 3,0 %, como mínimo aproximadamente el 4,0 %, como mínimo aproximadamente el 5,0 %, como mínimo aproximadamente el 6,0 %, como mínimo aproximadamente el 7,0 %, como mínimo aproximadamente el 8,0 %, como mínimo aproximadamente el 9,0 %, como mínimo aproximadamente el 10 %, como máximo aproximadamente el 0,1 %, como máximo aproximadamente el 0,2 %, como máximo aproximadamente el 0,3 %, como máximo aproximadamente el 0,4 %, como máximo aproximadamente el 0,5 %, como máximo aproximadamente el 0,6 %, como máximo aproximadamente el 0,7 %, como máximo aproximadamente el 0,8 %, como máximo aproximadamente el 0,9 %, como máximo aproximadamente el 1,0 %, como máximo aproximadamente el 2,0 %, como máximo aproximadamente el 3,0 %, como máximo aproximadamente el 4,0 %, como máximo aproximadamente el 5,0 %, como máximo aproximadamente el 6,0 %, como máximo aproximadamente el 7,0 %, como máximo aproximadamente el 8,0 %, como máximo aproximadamente el 9,0 %, como máximo aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,5 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 2,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 4,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5,0 %, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,2 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,0 %, de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 2,0 %, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,0 % o de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 2,0 %.

Algunas composiciones de HA pueden comprender lidocaína, en forma de base libre o sal (por ejemplo, HCl de lidocaína) en una cantidad de aproximadamente el 0,05 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p; de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,5 % p/p o aproximadamente el 0,3 % p/p.

Algunas composiciones de HA no tienen un agente anestésico.

El vitagen (3-aminopropil-L-ascorbilfosfato), una forma protegida de vitamina C (ácido ascórbico), puede estar incluido en una composición de HA como un antioxidante. Se puede usar cualquier cantidad adecuada de vitagen, tal como de aproximadamente el 0,01 % p/p a aproximadamente el 2 % p/p, de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 1 % p/p, de aproximadamente el 0,5 % p/p a aproximadamente el 0,7 % p/p, o aproximadamente el 0,6 % p/p.



Algunas composiciones pueden tener una osmolaridad fisiológicamente aceptable, por ejemplo, aproximadamente 100 mOsm/l, aproximadamente 150 mOsm/l, aproximadamente 200 mOsm/l, aproximadamente 250 mOsm/l, aproximadamente 300 mOsm/l, aproximadamente 350 mOsm/l, aproximadamente 400 mOsm/l, aproximadamente 450 mOsm/l, aproximadamente 500 mOsm/l, como mínimo aproximadamente 100 mOsm/l, como mínimo aproximadamente 150 mOsm/l, como mínimo aproximadamente 200 mOsm/l, como mínimo aproximadamente 250 mOsm/l, como máximo aproximadamente 300 mOsm/l, como máximo aproximadamente 350 mOsm/l, como máximo aproximadamente 400 mOsm/l, como máximo aproximadamente 450 mOsm/l, como máximo aproximadamente

- 500 mOsm/l, de aproximadamente 100 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 300 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 270 mOsm/l a aproximadamente 390 mOsm/l, de aproximadamente 225 mOsm/l a aproximadamente 350 mOsm/l, de aproximadamente 250 mOsm/l a aproximadamente 325 mOsm/l, de aproximadamente 275 mOsm/l a aproximadamente 300 mOsm/l o de aproximadamente 285 mOsm/l a aproximadamente 290 mOsm/l. Pueden usarse agentes de osmolalidad para ajustar la osmolalidad. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a, sales, tales como, por ejemplo, cloruro sódico y cloruro potásico; y glicerina.
- 10 Las composiciones de HA de acuerdo con la invención son adecuadas para su uso como un material de relleno dérmico. Por ejemplo, tal composición de HA puede estar en la forma apropiada, por ejemplo, como un gel que tiene un módulo elástico y un módulo viscoso apropiados, para ser adecuada como un material de relleno dérmico. Por el contrario, una composición de HA que sea demasiado dura o rígida, o demasiado líquida, puede no ser adecuada para su uso como un material de relleno dérmico. Adicionalmente, un material de relleno dérmico puede tener una
- 15 composición que sea compatible con la parte del cuerpo en la que se inyecta.
- Una composición de HA puede ser inyectable, o capaz de ser administrada a una región de la piel de una persona mediante inyección a través de una aguja fina, tal como una aguja que es aproximadamente de calibre 27 o más pequeña. En algunas realizaciones, una composición de HA es inyectable a través de una aguja de, por ejemplo,
- 20 aproximadamente calibre 27; aproximadamente calibre 30; aproximadamente calibre 32; aproximadamente calibre 22 o más pequeña; aproximadamente calibre 27 o más pequeña; aproximadamente calibre 30 o más pequeña; aproximadamente calibre 32 o más pequeña; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 35; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 34; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 33; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 32; de aproximadamente calibre 22 a
- 25 aproximadamente calibre 27; o de aproximadamente calibre 27 a aproximadamente calibre 32.
- Una composición de HA divulgada puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de la tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes
- 30 edulcorantes o aromatizantes, y similares.
- Los ejemplos no limitantes de tampones incluyen tampones de acetato, tampones de borato, tampones de citrato, soluciones salinas tamponadas neutras, tampones de fosfato y soluciones salinas tamponadas con fosfato. Se puede usar cualquier concentración de un tampón, tal como de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente
- 35 900 mM. En algunas realizaciones, una composición de HA puede tener un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4 o de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,3.
- 40 Los conservantes incluyen, sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxiclono estabilizada, tal como, por ejemplo, PURITE® (Allergan, Inc. Irvine, CA) y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA de calcio y CaNaDTPA-bisamida.
- 45 Una composición de HA puede ser sustancialmente estable a temperatura ambiente, por ejemplo, durante aproximadamente 3 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 21 meses, aproximadamente 24 meses, aproximadamente 27 meses, aproximadamente 30 meses, aproximadamente 33 meses, aproximadamente 36 meses, como mínimo aproximadamente 3 meses, como mínimo aproximadamente 6 meses, como mínimo
- 50 aproximadamente 9 meses, como mínimo aproximadamente 12 meses, como mínimo aproximadamente 15 meses, como mínimo aproximadamente 18 meses, como mínimo aproximadamente 21 meses, como mínimo aproximadamente 24 meses, como mínimo aproximadamente 27 meses, como mínimo aproximadamente 30 meses, como mínimo aproximadamente 33 meses, como mínimo aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 18 meses, de
- 55 aproximadamente 3 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 30 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 30 meses, de
- 60 aproximadamente 6 meses a aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 9 meses a

aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 30 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 30 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 30 meses o de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 36 meses.

El módulo elástico de un objeto incluye la pendiente de su curva tensión-presión en la región de deformación elástica: $\lambda = \text{tensión/presión}$, donde λ es el módulo elástico en Pascales (Pa); la tensión es la fuerza que causa la deformación dividida por el área a la que se aplica la fuerza; y la presión es la relación entre el cambio causado por la tensión y el estado original del objeto. Aunque dependiendo de la velocidad a la que se aplica la fuerza, una composición más rígida tendrá un módulo elástico más alto y requerirá una fuerza mayor para deformar el material a una distancia dada, tal como, por ejemplo, una inyección. La especificación sobre cómo se deben medir las tensiones, incluidas las direcciones, puede permitir definir muchos tipos de módulos elásticos.

El módulo viscoso también se conoce como el módulo de pérdida porque describe la energía que se pierde como disipación viscosa. La $\text{Tan } \delta$ es la relación entre el módulo viscoso y el módulo elástico, $\text{Tan } \delta = G''/G'$. Para los valores de $\text{Tan } \delta$ descritos en la presente memoria descriptiva, se obtiene una $\text{Tan } \delta$ a partir del módulo dinámico a una frecuencia de 1 Hz. Una $\text{Tan } \delta$ más baja corresponde a una composición más rígida, más dura o más elástica.

En algunas realizaciones, una composición de HA puede inyectarse a través de una aguja de calibre 27 a una velocidad de aproximadamente 13 mm/min con una fuerza de extrusión de aproximadamente 9 N a aproximadamente 13 N, de aproximadamente 10 N a aproximadamente 12 N o aproximadamente 11 N.

Alguna composición de HA que comprende piruvato puede tener una estabilidad mejorada al calor, tal como esterilización térmica, o durante el almacenamiento.

En algunas realizaciones, una composición de HA puede esterilizarse térmicamente a al menos aproximadamente 100 °C, y permanecer sustancialmente estable a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 12 meses después de la esterilización térmica.

Algunas realizaciones incluyen un procedimiento para preparar una composición de hidrogel que comprende tratar térmicamente una mezcla de ácido hialurónico y piruvato. Un hidrogel tratado de este modo puede mantener las propiedades deseadas de hidrogel divulgadas en el presente documento.

En algunas realizaciones, un gel de HA tiene una estabilidad térmica mejorada en comparación con un gel sustancialmente idéntico que carece de piruvato. Un procedimiento para evaluar la estabilidad térmica es obtener una $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz, que es la diferencia entre la $\text{Tan } \delta$ 1 Hz con aditivos y sin aditivos, tal como se muestra en la siguiente fórmula:

$$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} = (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz gel con aditivos}) - (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz NaHA control})$$

Un gel se considera estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $\leq 0,1$ junto con otros parámetros físicos, tales como fuerza de extrusión estable. Un valor negativo de $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz puede ser indicativo de una mejora en la estabilidad debido a la adición de piruvato.

En algunas realizaciones, el gel tiene una $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de aproximadamente 0,004 o menos, aproximadamente 0,001 o menos, aproximadamente 0 o menos, aproximadamente -0,002 o menos, aproximadamente -0,004 o menos, o aproximadamente -0,006 o menos, después de la esterilización térmica. En algunas realizaciones, el gel tiene una $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de aproximadamente -0,01 o menos, aproximadamente -0,03 o menos, o aproximadamente 0,04 o menos, después del almacenamiento durante aproximadamente 60 días a aproximadamente 45 °C en comparación con un gel similar que carece de piruvato.

En algunas realizaciones, una composición de HA puede inyectarse a través de una aguja de calibre 27 a una velocidad de aproximadamente 13 mm/min con una fuerza de extrusión de aproximadamente 9 N a aproximadamente 13 N, de aproximadamente 10 N a aproximadamente 12 N o aproximadamente 11 N, después de la estabilización térmica.

Una composición de HA puede usarse para tratar una afección de tejido blando de una persona. Tal como se usa en

el presente documento, el término "tratar" incluye reducir cualquier cantidad detectable o eliminar en una persona un síntoma cosmético o clínico de una afección de tejido blando caracterizada por una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando; o retrasar o prevenir en una persona la aparición de un síntoma cosmético o clínico de una afección caracterizada por una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando. Por ejemplo, el término tratar incluye reducir un síntoma de una afección caracterizada por un defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando en cualquier cantidad detectable. En algunas realizaciones, un síntoma puede reducirse al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 100 %. La eficacia de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento en el tratamiento de una afección caracterizada por un defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando puede determinarse observando uno o más síntomas cosméticos, clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados a la afección. Una mejoría en un defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando también puede estar indicada por una menor necesidad de una terapia concurrente. Los expertos en la materia conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados a defectos, enfermedades y/o trastornos específicos del tejido blando y sabrán cómo determinar si una persona es un candidato para el tratamiento con un compuesto o composición divulgados en el presente documento.

Una afección del tejido blando puede incluir, sin limitación, una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno del tejido blando, tal como una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de los senos, tal como, por ejemplo, un aumento mamario, una reconstrucción mamaria, mastopexia, micromastia, hipoplasia torácica, síndrome de Poland, defectos debidos a complicaciones del implante como contracción y/o ruptura capsular; una imperfección, defecto, enfermedad o trastorno facial, tal como, por ejemplo, un aumento facial, una reconstrucción facial, una mesoterapia, síndrome de Parry-Romberg, lupus eritematoso profundo, cráteres dérmicos, cicatrices, mejillas hundidas, labios finos, imperfecciones o defectos nasales, imperfecciones o defectos retroorbitales, un pliegue facial, una línea y/o una arruga como una línea glabellar, una línea nasolabial, una línea peribucal y/o una línea de marioneta, y/u otras deformidades en el contorno o imperfecciones de la cara; una imperfección, defecto, enfermedad o trastorno del cuello; una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de la piel; otras imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos del tejido blando, tales como, por ejemplo, un aumento o una reconstrucción del brazo, antebrazo, mano, hombro, espalda, torso incluyendo abdomen, nalgas, muslo, extremidad inferior de la pierna incluyendo pantorrillas, pie, incluyendo la almohadilla adiposa plantar, ojos, genitales u otra parte, región o área del cuerpo, o una enfermedad o trastorno que afecte a estas partes, regiones o áreas del cuerpo. Tal como se usa en el presente documento, el término "mesoterapia" incluye una técnica de tratamiento cosmético no quirúrgico de la piel que implica la inyección intraepidérmica, intradérmica y/o subcutánea de un agente administrado como pequeñas gotitas múltiples en la epidermis, unión dermo-epidérmica y/o la dermis.

La cantidad de una composición de HA usada puede determinarse basándose en la alteración y/o mejora deseada, la reducción y/o eliminación de un síntoma de una afección de tejido blando deseado, el efecto clínico y/o cosmético deseado por la persona y/o médico, y la parte o región del cuerpo que está siendo tratada. La eficacia de la administración de la composición se puede manifestar mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: forma de tejido blando alterada y/o mejorada, tamaño de tejido blando alterado y/o mejorado, contorno de tejido blando alterado y/o mejorado, función tisular alterada y/o mejorada, soporte de crecimiento tisular hacia el interior y/o nuevo depósito de colágeno, injerto sostenido de composición, satisfacción y/o calidad de vida del paciente mejorada, y uso reducido de material extraño implantable.

Por ejemplo, la eficacia de las composiciones y procedimientos en el tratamiento de un tejido blando facial puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: aumento del tamaño, forma y/o contorno del rasgo facial como aumento del tamaño, forma y/o contorno de la región del labio, la mejilla o el ojo; tamaño, forma y/o contorno del rasgo facial alterados, como tamaño, forma y/o contorno alterados de la forma de la región del labio, la mejilla o el ojo; reducción o eliminación de arrugas, pliegues o líneas en la piel; resistencia a una arruga, pliegue o línea en la piel; rehidratación de la piel; aumento de la elasticidad de la piel; reducción o eliminación de la rugosidad de la piel; aumento y/o mejora de la firmeza de la piel; reducción o eliminación de líneas o marcas de estiramiento; aumento y/o mejora del tono, iluminación, luminosidad y/o resplandor de la piel; aumento y/o mejora del color de la piel, reducción o eliminación de la palidez de la piel; injerto sostenido de la composición; disminución de los efectos secundarios; mejora de la satisfacción y/o calidad de vida del paciente.

En algunas realizaciones, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 10 g, aproximadamente 20 g, aproximadamente 30 g, aproximadamente 40 g, aproximadamente 50 g, aproximadamente 60 g, aproximadamente 70 g,

aproximadamente 80 g, aproximadamente 90 g, aproximadamente 100 g, aproximadamente 150 g o aproximadamente 200 g, de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 0,1 g, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 10 g a aproximadamente 100 g, o de aproximadamente 50 g a aproximadamente 200 g, aproximadamente 0,01 ml, aproximadamente 0,05 ml, aproximadamente 0,1 ml, aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 60 ml, aproximadamente 70 g, aproximadamente 80 ml, aproximadamente 90 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml o aproximadamente 200 ml, de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 0,1 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 1 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml o de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 200 ml.

La duración del tratamiento puede determinarse basándose en el efecto cosmético y/o clínico deseado por la persona y/o el médico y la parte o región del cuerpo que está siendo tratada. Para algunos tratamientos, la administración de una composición de HA puede tratar eficazmente una afección de tejido blando durante, por ejemplo, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 18 meses, o aproximadamente 24 meses, como mínimo aproximadamente 6 meses, como mínimo aproximadamente 7 meses, como mínimo aproximadamente 8 meses, como mínimo aproximadamente 9 meses, como mínimo aproximadamente 10 meses, como mínimo aproximadamente 11 meses, como mínimo aproximadamente 12 meses, como mínimo aproximadamente 13 meses, como mínimo aproximadamente 14 meses, como mínimo aproximadamente 15 meses, como mínimo aproximadamente 18 meses o como mínimo aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 24 meses o de aproximadamente 21 meses a aproximadamente 24 meses.

Una composición de HA puede administrarse a una región cutánea de una persona mediante inyección en una región dérmica o una región hipodérmica, tal como una región de unión epidérmico-dérmica, una región papilar, una región reticular o cualquier combinación de las mismas.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "región dérmica" se refiere a la región de la piel que comprende la unión epidérmico-dérmica y la dermis incluyendo la dermis superficial (región papilar) y la dermis profunda (región reticular). La piel se compone de tres capas principales: la epidermis, que proporciona impermeabilización y sirve como barrera para infecciones; la dermis, que sirve como ubicación para los apéndices de la piel; y la hipodermis (capa adiposa subcutánea). La epidermis no contiene vasos sanguíneos y se nutre por difusión desde la dermis. El principal tipo de células que componen la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel.

La dermis incluye la capa de piel debajo de la epidermis que incluye el tejido conectivo y protege al cuerpo de la tensión y la presión. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis por una membrana basal. También alberga muchas terminaciones mecanorreceptoras/nerviosas que proporcionan la sensación de tacto y calor. Esta contiene los folículos capilares, las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas, las glándulas apocrinas, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan alimento y retirada de desechos de sus propias células, así como del estrato basal de la epidermis. La dermis se divide estructuralmente en dos áreas: un área superficial adyacente a la epidermis, llamada región papilar y un área más gruesa profunda conocida como región reticular.

La región papilar está compuesta de tejido conectivo areolar suelto. Esta se llama así por sus proyecciones digitiformes llamadas papilas que se extienden hacia la epidermis. Las papilas proporcionan a la dermis una superficie "con bultos" que se interdigita con la epidermis, fortaleciendo la conexión entre las dos capas de la piel. La

región reticular se encuentra en lo profundo de la región papilar y suele ser mucho más gruesa. Está compuesta por tejido conjuntivo irregular denso y recibe su nombre por la densa concentración de fibras de colágeno, elásticas y reticulares que se tejen a su través. Estas fibras proteicas confieren a la dermis sus propiedades de resistencia, extensibilidad y elasticidad. También se encuentran dentro de la región reticular las raíces del cabello, las glándulas sebáceas, las glándulas sudoríparas, los receptores, las uñas y los vasos sanguíneos. La tinta del tatuaje es retenida en la dermis. Las estrías del embarazo también están ubicadas en la dermis.

La hipodermis se encuentra debajo de la dermis. Su propósito es unir la región dérmica de la piel al hueso y el músculo subyacentes, así como también suministrarle vasos sanguíneos y nervios. Esta incluye tejido conectivo suelto y elastina. Los principales tipos celulares son fibroblastos, macrófagos y adipocitos (la hipodermis contiene un 50 % de grasa corporal). La grasa sirve como relleno y aislamiento para el cuerpo.

Algunos procedimientos para tratar una condición de tejido blando de una persona comprenden administrar una composición de HA a un sitio de una afección de tejido blando de la persona para mejorar o tratar la afección de tejido blando. En algunas realizaciones, una afección de tejido blando incluye una afección de tejido mamario, una afección de tejido facial, una afección de cuello, una afección cutánea, una afección del brazo, una afección del antebrazo, una afección de la mano, una afección del hombro, una afección de espalda, una afección abdominal incluyendo de torso, una afección de nalgas, una afección del muslo de la pierna, una afección de la extremidad inferior de la pierna, incluyendo una afección de pantorrilla, una afección del pie, incluyendo una afección de la almohadilla adiposa plantar, una afección de ojo, una afección genital o una afección que afecte a otra parte, región o área del cuerpo.

Algunos procedimientos de tratamiento de una afección de la piel comprenden administrar una composición de HA a una persona que padece una afección de la piel para mejorar o tratar la afección de la piel. La deshidratación de la piel puede tratarse administrando una composición de HA a una persona que padece deshidratación de la piel para rehidratar la piel, tratando de este modo la deshidratación de la piel. La falta de elasticidad de la piel puede tratarse administrando una composición de HA a una persona que padece una falta de elasticidad de la piel para aumentar la elasticidad de la piel, tratando de este modo la falta de elasticidad de la piel. La rugosidad de la piel puede tratarse administrando una composición de HA para disminuir la rugosidad de la piel, tratando de este modo la rugosidad de la piel. La falta de firmeza de la piel puede tratarse administrando una composición de HA a una persona que padece una falta de firmeza en la piel para hacer que la piel sea más firme, tratando de este modo la falta de firmeza de la piel.

Una línea o marca de estiramiento de la piel puede tratarse administrando una composición HA a una persona que padece una línea o marca de estiramiento de la piel para reducir o eliminar la línea o marca de estiramiento de la piel, tratando de este modo una línea o marca de estiramiento de la piel. La palidez de la piel puede tratarse administrando y composición de HA a una persona que padece palidez de la piel para aumentar el tono o el resplandor de la piel, tratando de ese modo la palidez de la piel. Las arrugas de la piel pueden tratarse administrando una composición de HA a una persona que padece arrugas de la piel para reducir o eliminar las arrugas de la piel o hacer que la piel sea resistente a las arrugas de la piel, tratando de este modo las arrugas de la piel.

Algunos procedimientos de tratamiento de una afección de la piel comprenden administrar una composición de HA a una región dérmica de la persona, para mejorar la afección de la piel. Las afecciones de la piel tratadas mediante las composiciones divulgadas incluyen, sin limitación, aumentos, reconstrucciones, enfermedades, trastornos, defectos o imperfecciones de una parte, región o área del cuerpo. En un aspecto, una afección de la piel tratada mediante las composiciones divulgadas incluye, sin limitación, un aumento facial, una reconstrucción facial, una enfermedad facial, un trastorno facial, un defecto facial o una imperfección facial. En un aspecto, una afección de piel tratada mediante las composiciones divulgadas incluye, sin limitación, deshidratación de la piel, falta de elasticidad de la piel, rugosidad de la piel, falta de firmeza de la piel, una línea o marca de estiramiento de la piel, palidez de la piel, un cráter dérmico, una mejilla hundida, un labio fino, un defecto retroorbital, un pliegue facial o una arruga.

Ejemplos

En los experimentos notificados en el presente documento, el impacto sobre la estabilidad de un gel de HA y los ingredientes se demostró incorporando piruvato sódico (i) en solitario en un gel que contiene lidocaína, o (ii) con otros aditivos, tales como ácido ascórbico, ascorbilfosfato sódico, vitagen.

Ejemplo 1: Incorporación de piruvato sódico a un gel con lidocaína y estabilidad en tratamiento en autoclave

Se incorporó piruvato sódico a una matriz de gel de NaHA con lidocaína (con lidocaína al 0,3 % p/p) con un contenido del 0,01 % p/p al 1 % p/p. Los geles se sometieron a tratamiento en autoclave. La fuerza de extrusión (F) se midió con una aguja 27 G y una velocidad de 13 mm/min. Un gel se considera estable durante el tratamiento a autoclave si $-2 \text{ N} \leq \Delta F \leq 2 \text{ N}$

$$\text{con } \Delta F = (F \text{ gel con aditivos}) - (F \text{ NaHA control})$$

y si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} \leq 0,1$

$$\text{con } \Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} = (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz gel con aditivos}) - (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz NaHA control})$$

Las propiedades reológicas de los geles son objeto de seguimiento en función de la frecuencia usando un reómetro de tensión controlada según el siguiente procedimiento: barrido de frecuencia de 0,05 Hz a 10 Hz con una presión controlada del 0,8 %. G' es el módulo elástico. G'' es el módulo viscoso. Tan Δ muestra la relación entre el módulo viscoso y el elástico (muestra la degradación del gel). La Tabla 1 muestra las composiciones ensayadas y la $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ obtenida después del tratamiento en autoclave entre 120 °C y 130 °C durante de 5 a 15 minutos. Los resultados en la Tabla 1 muestran que, al menos aproximadamente para estas composiciones, la adición de piruvato en el gel conserva la estabilidad del gel y puede mejorar su estabilidad por encima del 0,25 %.

Tabla 1

% de piruvato	% de lidocaína	ΔF	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
0,01	0,3	-0,3	0,004
0,05	0,3	-0,6	0,001
0,10	0,3	-0,1	0,001
0,25	0,3	-0,2	0,001
0,50	0,3	-0,5	-0,007
1,00	0,3	-0,2	-0,006

Ejemplo 2: Estabilidad térmica de la formulación del Ejemplo 1

Se ensayó la vida útil a 45 °C durante 60 días de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 1 y la matriz de NaHA con lidocaína. El pH de los geles fue estable en el tiempo. Las propiedades reológicas fueron objeto de seguimiento durante 60 días a 45 °C. La FIG. 1 es un gráfico de la fuerza de extrusión, la FIG. 2 es un gráfico del módulo elástico y la FIG. 3 es un gráfico del módulo viscoso del control (0 % de piruvato) y las composiciones de HA que comprenden el 0,01 % de piruvato y el 1 % de piruvato y se almacenaron a 45 °C durante 60 días. La Tabla 2 muestra que, para estas composiciones, la adición de piruvato en un gel ayuda a estabilizar el gel. El efecto sobre el incremento de tan $\delta \text{ 1 Hz}$ durante el almacenamiento a 45 °C se correlaciona con el contenido de piruvato, alcanzándose una meseta de mejora de la estabilidad a aproximadamente el 0,25 %.

Tabla 2

% de piruvato	% de lidocaína	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz 60 días a 45 °C}$
0,01	0,3	-0,032
0,05	0,3	-0,036
0,10	0,3	-0,038
0,25	0,3	-0,040
0,25	0,3	-0,040
1,00	0,3	-0,041

$$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} = (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz gel con aditivos a 60 días}) - (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz NaHA control a 60 días})$$

La estabilidad del gel es mejorada por el piruvato si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz a 60 días} < 0$.

Ejemplo 3: Incorporación de piruvato sódico a una formulación que contiene Vitagen, lidocaína y estabilidad en tratamiento en autoclave

Se incorporó piruvato sódico a una matriz de gel de NaHA con lidocaína (con lidocaína al 0,3 % p/p) y vitagen con un contenido del 0,6 % p/p. Los geles se sometieron a tratamiento en autoclave entre 120 °C y 130 °C durante de 5 a

15 minutos. Tal como se muestra en la Tabla 3, se observa un aumento de la estabilidad (pH, fuerza de extrusión, Tan delta) después del tratamiento en autoclave en composiciones que contienen piruvato, mientras que la composición que contiene Vitagen sin piruvato no es estable durante el tratamiento en autoclave.

5

Tabla 3

% de piruvato	% de vitagen	% de lidocaína	pH	ΔF	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
0	0	0	7,07	0	0
0	0,6	0	6,86	2,6	0,072
1	0,6	0	7,08	-0,57	-0,100

$$\Delta F = (F \text{ gel con aditivos}) - (F \text{ NaHA control})$$

$$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} = (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz gel con aditivos}) - (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz NaHA control})$$

El gel es considerado estable si $-2N \leq \Delta F \leq 2N$ y $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} \leq 0,1$.

10 **Ejemplo 4: Estabilidad térmica de las propiedades del gel del Ejemplo 3**

Se ensayó la vida útil a 45 °C durante 60 días de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 1 y la matriz de NaHA con lidocaína. El pH y las propiedades reológicas fueron objeto de seguimiento. La adición de piruvato a la formulación tiene un impacto significativo en la estabilidad de un gel sin aditivo y un gel que contiene solo Vitagen.

15

Tal como se muestra en la FIG. 4, la adición de Vitagen (solo) en la formulación causa una disminución del pH del gel a lo largo del tiempo. La adición de piruvato permite que el pH se mantenga mejor. Como resultado de la estabilidad mejorada del pH, las propiedades reológicas se mantienen mejor. (FIGS. 5-8).

20 **Ejemplo 5: Estabilidad térmica del aditivo Vitagen presente en el gel del Ejemplo 3**

La cantidad de Vitagen que queda en las muestras sometidas a tratamiento en autoclave del Ejemplo 3 se cuantificó mediante HPLC. La Tabla 4 muestra que la adición de piruvato a una formulación que contiene Vitagen contribuye a estabilizar el aditivo durante la estabilidad térmica.

25

Tabla 4

% de piruvato	% de Vitagen	% de lidocaína	% de Vitagen perdido a los 60 días
0	0,6	0	14 %
1	0,6	0,3	1,5 %

A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades, tales como el peso molecular, las condiciones de reacción y demás utilizados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretenden obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería al menos ser interpretado de forma aproximada a la luz del número de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo habituales.

Los términos "un", "una", "el/la" y otros referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben ser interpretados como que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en esta solicitud pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en esta solicitud o que de otro modo se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento se limita a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de ninguna reivindicación. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

45

El agrupamiento de elementos o realizaciones alternativos divulgados en el presente documento no se deben

interpretar como limitaciones. Cada miembro de un grupo se puede referir a y reivindicar individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en el presente documento. Se tiene previsto que uno o más miembros de un grupo se pueda incluir en, o eliminar de, un grupo por razones de conveniencia o cualquier otra razón. Cuando se da cualquiera de esta inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva debe contener el grupo como modificado, cumpliendo de este modo con la descripción escrita en todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

Determinadas realizaciones se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Evidentemente, las variaciones en estas realizaciones se harán evidentes para los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la materia empleen tales variaciones, según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de modo diferente al descrito específicamente en el presente documento. Por consiguiente, las reivindicaciones incluyen todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto expuesta en las reivindicaciones según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones está contemplada a menos que se indique de otro modo en el presente documento o de otro modo se contradiga claramente por el contexto.

En resumen, debe entenderse que las realizaciones divulgadas en el presente documento son ilustrativas de los principios de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende: un ácido hialurónico o una sal del mismo y ácido pirúvico o una sal del mismo, donde el ácido hialurónico o su sal está reticulado, la composición adecuada para uso como material de relleno dérmico, y la composición es un gel que es estable a esterilización térmica.
2. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el gel tiene estabilidad térmica mejorada en comparación con un gel sustancialmente idéntico que carece de ácido pirúvico o una sal del mismo.
3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el gel tiene una $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de menos de 0,004 después de la esterilización térmica.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el gel tiene una $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de menos de -0,03 después de almacenamiento durante 60 días a 45 °C.
5. Una composición preparada mediante un proceso que comprende: tratar térmicamente un gel que comprende un ácido hialurónico reticulado o una sal del mismo y ácido pirúvico o una sal del mismo.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además lidocaína.
7. La composición de la reivindicación 6, donde la lidocaína está presente a una concentración del 0,05 % p/p al 1 % p/p.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido hialurónico o una sal del mismo está presente a una concentración del 0,1 % p/v.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el ácido pirúvico o una sal del mismo está presente a una concentración del 0,01 % p/p al 2 % p/p.
10. La composición de la reivindicación 9, donde el ácido pirúvico o una sal del mismo está presente a una concentración del 0,05 % p/p al 1 % p/p.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además 3-aminopropil-L-ascorbilfosfato.
12. Un producto de material de relleno dérmico que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
13. Un procedimiento de mejora de la estabilidad térmica de un producto de material de relleno dérmico, que comprende:
formar un gel que comprende una combinación de ácido pirúvico o una sal del mismo y un ácido hialurónico reticulado o una sal del mismo;
donde el ácido pirúvico o una sal del mismo es eficaz para mejorar la estabilidad térmica del gel.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, donde el ácido pirúvico o una sal del mismo tiene una concentración del 0,1 % p/p al 1 % p/p en el gel.

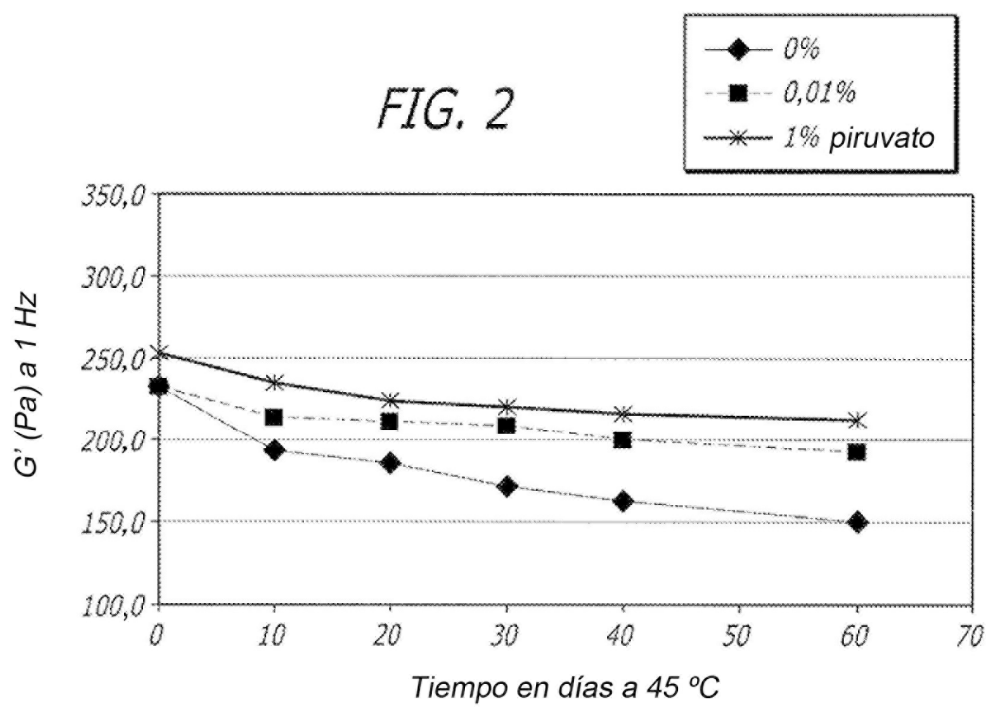
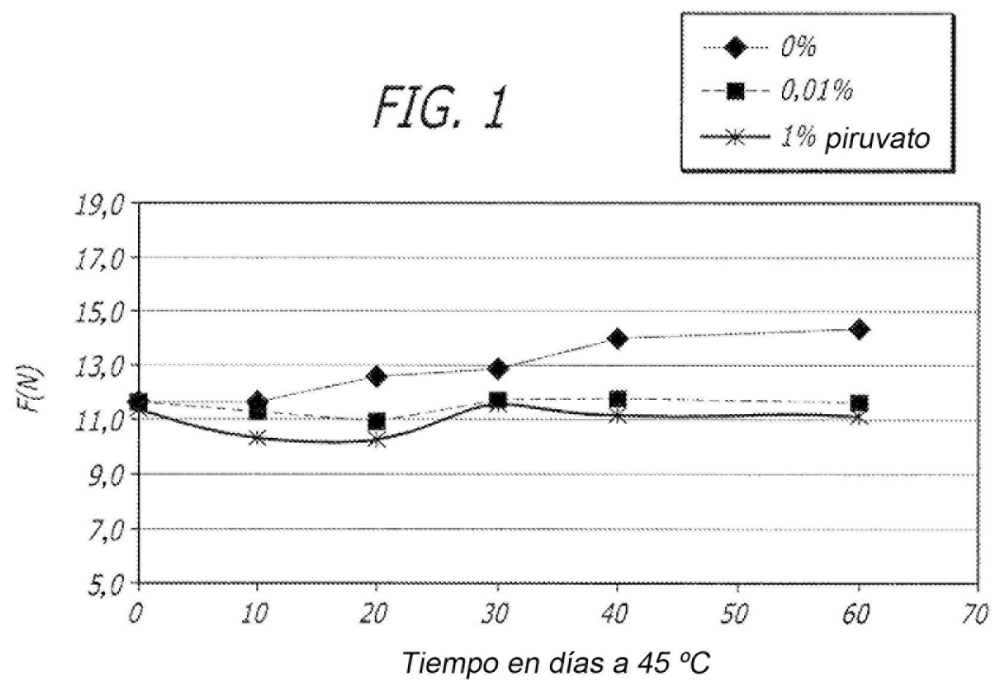


FIG. 3

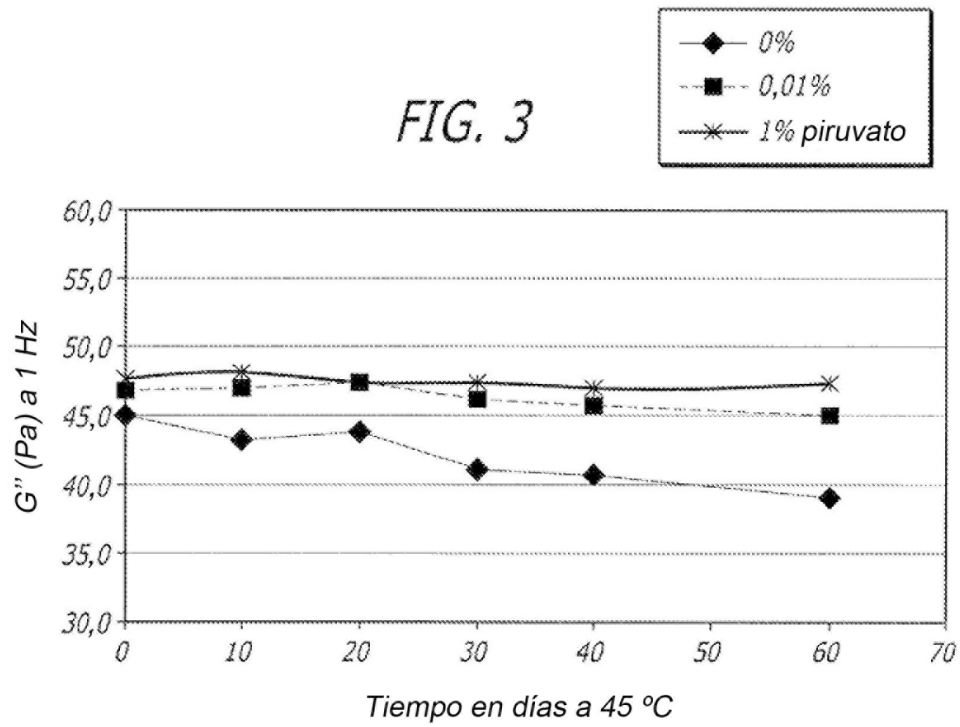


FIG. 4

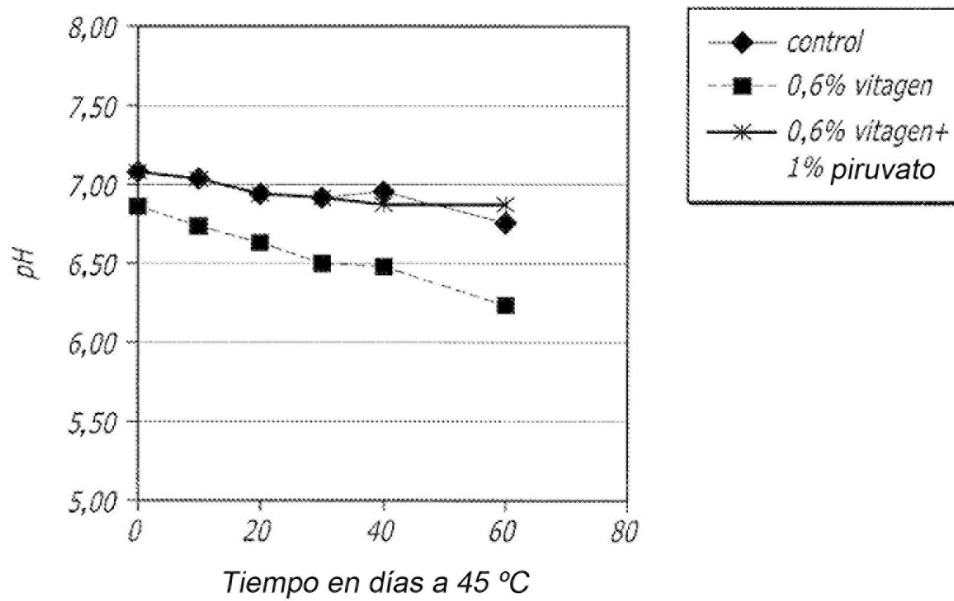


FIG. 5

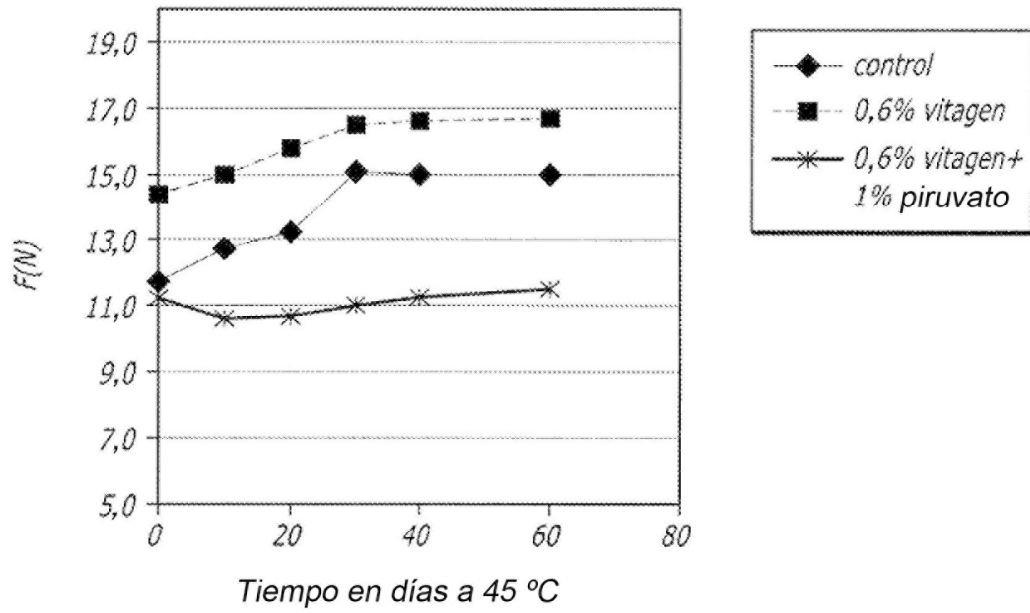


FIG. 6

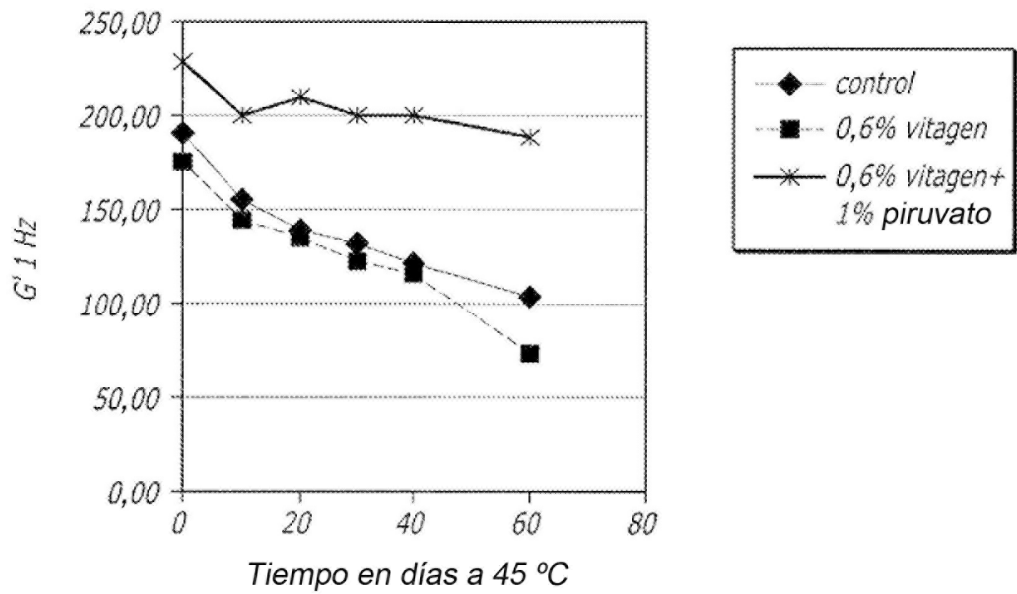


FIG. 7

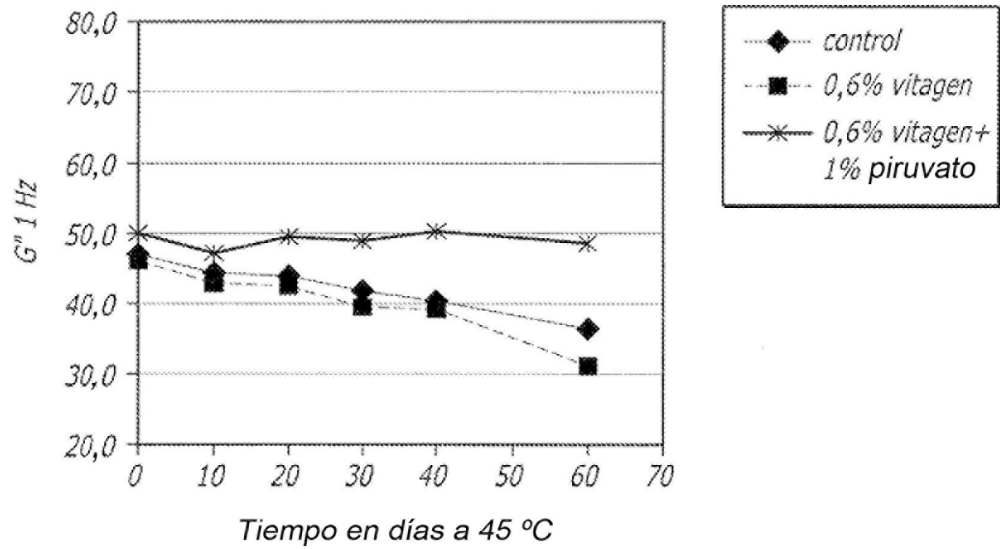


FIG. 8

