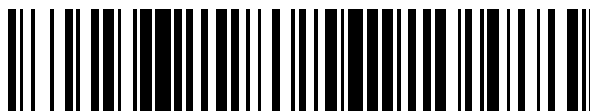


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 208**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2012 PCT/US2012/040459**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12167079**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2012 E 12726327 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2714002**

54 Título: **Composiciones de relleno dérmico que incluyen antioxidantes**

30 Prioridad:

03.06.2011 US 201161493309 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2020

73 Titular/es:

ALLERGAN INDUSTRIE, SAS (100.0%)
Route de Promery, 254 ZA Pre Mairy
74370 Pringy, FR

72 Inventor/es:

LIU, FUTIAN;
MANESIS, NICHOLAS J.;
YU, XIAOJIE y
CHAN, ATHENE WAN CHIE

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 738 208 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

Composiciones de relleno dérmico que incluyen antioxidantes

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere en general a composiciones de relleno dérmico, y se refiere más específicamente a composiciones de relleno dérmico inyectables que incluyen antioxidantes.

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

20 El hialuronano, también conocido como ácido hialurónico (HA) es un glicosaminoglicano no sulfatado que se distribuye ampliamente en todo el cuerpo humano en los tejidos conjuntivo, epitelial y neural. El hialuronano es abundante en las diferentes capas de la piel, donde tiene múltiples funciones tales como, por ejemplo, asegurar una buena hidratación, ayudar en la organización de la matriz extracelular, actuar como material de relleno; y participar en mecanismos de reparación de tejidos. Sin embargo, con la edad, disminuye la cantidad de hialuronano, colágeno, elastina y otros polímeros de la matriz presentes en la piel. Por ejemplo, la exposición repetida a la luz ultravioleta, por ejemplo, del sol, hace que las células dérmicas disminuyan su producción de hialuronano y aumenten la velocidad de su degradación. Esta pérdida de hialuronano da como resultado diversos estados 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 hialuronano en el tejido dérmico. A medida que la piel envejece, la cantidad y la calidad del hialuronano en la piel se reducen. Estos cambios conducen a sequedad y arrugas de la piel.

30 Los rellenos dérmicos son útiles para tratar estados de los tejidos blandos y en otras terapias para la piel porque los rellenos pueden reemplazar polímeros de la matriz endógenos perdidos, o mejorar/facilitar la función de los polímeros de la matriz existentes, para tratar estos estados 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 voluptuosidad a labios finos o rellenar ojos hundidos o pómulos bajos. Un polímero de la matriz común usado en composiciones de relleno dérmico es el hialuronano. Debido a que el hialuronano es natural para el cuerpo humano, es un tratamiento generalmente bien tolerado y de riesgo bastante bajo para una amplia variedad de estados de la piel.

40 Originariamente, las composiciones que comprendían hialuronano se producían a partir de polímeros naturales, que existen en un estado no reticulado. Aunque muestra una excelente biocompatibilidad y afinidad por las moléculas de agua, el hialuronano natural presenta propiedades biomecánicas deficientes como relleno dérmico. Un motivo principal es que debido a que este polímero no está reticulado, es altamente soluble y, como tal, se elimina rápidamente cuando se administra en una región de la piel. Este aclaramiento *in vivo* se logra principalmente mediante la rápida degradación de los polímeros, principalmente degradación enzimática a través de la hialuronidasa y degradación química a través de radicales libres. Por tanto, aunque todavía se encuentran en uso comercial, las composiciones que comprenden polímeros de hialuronano no reticulado tienden a degradarse unos pocos días después de la administración y, por tanto, requieren una reinyección bastante frecuente para mantener su efecto de mejora de la piel.

50 Para minimizar el efecto de estas rutas de degradación *in vivo*, los polímeros de la matriz se reticulan entre sí para formar un hidrogel estabilizado. Debido a que los hidrogeles que comprenden polímeros de la matriz reticulados son una sustancia más sólida, los rellenos dérmicos que comprenden dichos hidrogeles permanecen en su lugar en el sitio del implante durante más tiempo. Además, estos hidrogeles son más adecuados como relleno dérmico porque la naturaleza más sólida de los mismos mejora las propiedades mecánicas del relleno, permitiendo que el relleno levante y rellene mejor la región de la piel. Los polímeros de hialuronano normalmente se reticulan con un agente de reticulación para formar enlaces covalentes entre los polímeros de hialuronano. Tales polímeros reticulados forman una red de hidrogel menos soluble en agua que es más resistente a la degradación y, por tanto, requiere una reinyección menos frecuente que las composiciones de hialuronano no reticulado.

60 La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico o AsA, se conoce bien como antioxidante que reduce y neutraliza de ese modo especies reactivas de oxígeno tales como peróxido de hidrógeno, reduciendo así el estrés oxidativo para diversos beneficios clínicos, incluido el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades inflamatorias crónicas, diabetes y estados con quemaduras graves. Por ejemplo, entre otros beneficios, la vitamina C actúa como antiinflamatorio y fomenta la colagénesis y la angiogénesis. Se sabe que la vitamina C fomenta la colagénesis y/o la angiogénesis al funcionar como cofactor en reacciones enzimáticas para

fomentar la formación de colágeno, desarrollar y mantener vasos sanguíneos y cartílago. Se sabe que la vitamina C inhibe las funciones biológicas de la tirosinasa para prevenir la formación de melanina o aligerar la pigmentación de melanina. Por estos motivos, hay interés en el desarrollo de composiciones de relleno dérmico que contengan vitamina C.

La vitamina C es generalmente inestable tras la exposición al aire, la luz y el calor. También se considera citotóxica a determinados niveles. Cuando la vitamina C se mezcla físicamente con gel de ácido hialurónico y se inyecta en la piel, la vitamina C se libera completamente de la mezcla en menos de una semana.

Sería deseable proporcionar una composición a base de ácido hialurónico inyectable con vitamina C u otra vitamina, que tenga una velocidad de liberación sostenida, es decir, una velocidad de liberación a lo largo de semanas o incluso meses en lugar de unos pocos días. Sin embargo, ha resultado difícil desarrollar productos de relleno dérmico estables, eficaces y de liberación sostenida que incluyan vitaminas. La presente invención proporciona composiciones de relleno dérmico a base de ácido hialurónico que incluyen vitaminas conjugadas, por ejemplo, derivados de vitaminas.

D. J. Park, *et al.*, J Bone Joint Surg Br. 2010, vol. 92-B, N.º SUP. I 115, divulgan un conjugado de ácido hialurónico y ácido ascórbico para su uso en el fomento de la formación de hueso.

El documento US 2009/0143331 A1 divulga una formulación de gel que comprende un polisacárido (por ejemplo, ácido hialurónico) y un inhibidor de la degradación de polisacáridos. El polisacárido puede reticularse.

El documento US 2009/0017091 A1 enseña una composición seca y estéril que comprende un ácido hialurónico derivatizado con tiol y un excipiente estabilizante tal como ácido ascórbico.

El documento EP 1 932 530 A1 se refiere a un potenciador de la producción de colágeno que comprende α, α -trehalosa y/o un derivado de sacárido de la misma, y ácido ascórbico.

Sumario

La presente invención proporciona nuevos rellenos dérmicos útiles para tratar estados de la piel. Más específicamente, la presente invención proporciona una composición de relleno dérmico que comprende ácido hialurónico y vitamina C o un derivado de vitamina C conjugado covalentemente al ácido hialurónico, en el que el grado de conjugación está entre el 3% en moles y el 40% en moles, y en el que el derivado de vitamina C conjugada se convierte en vitamina C *in vivo* mediante escisión enzimática. El relleno es eficaz, duradero y puede tener un efecto terapéutico.

El ácido hialurónico puede reticularse. El derivado de vitamina C puede ser al menos uno de 2-glucósido de ácido L-ascórbico (AA2G), fosfato de ascorbilo y 3-aminopropilo (Vitagen) y fosfato de ascorbilo y sodio (AA2P).

Las vitaminas se definen generalmente como cualquiera de un grupo de compuestos orgánicos que son esenciales para la nutrición y el crecimiento normal y se requieren en pequeñas cantidades en la dieta porque no puede sintetizarlas el organismo.

En un aspecto de la invención, un derivado de vitamina C se conjuga covalentemente al polímero mediante un proceso de reacción adecuado, por ejemplo, eterificación, amidación y esterificación.

El relleno dérmico puede usarse en un método terapéutico o cosmético para tratar un estado de la piel.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para producir una composición de relleno dérmico inyectable, comprendiendo el método las etapas de:

proporcionar ácido hialurónico;

hacer reaccionar un agente de reticulación con un derivado de vitamina C;

añadir el agente de reticulación que ha reaccionado y el derivado de vitamina C al ácido hialurónico para formar una composición de ácido hialurónico reticulado que comprende vitamina C conjugada covalentemente; y

homogeneizar y neutralizar la composición de ácido hialurónico reticulado para obtener un gel inyectable con un grado de conjugación de entre el 3% en moles y el 40% en moles;

en el que el derivado de vitamina C conjugada se convierte en vitamina C *in vivo* mediante escisión enzimática.

Breve descripción de los dibujos.

La figura 1 es una representación de la estructura del 2-glucósido de ácido L-ascórbico (AA2G)

La figura 2 es una representación de la estructura del fosfato de ascorbilo y 3-aminopropilo (Vitagen).

5 La figura 3 es una representación de la estructura del fosfato de ascorbilo y sodio (AA2P).

La figura 4 es una representación de la estructura del diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE).

10 La figura 5 es una representación de la estructura del glicidil éter de pentaeritritol (epóxido de PEG en estrella).

La figura 6 es una representación de la estructura del (3-aminopropil) éter de pentaeritritol (amina de PEG en estrella).

15 La figura 7 es una tabla que muestra los grados de conjugación y los valores de G' para diversas composiciones de relleno dérmico según la invención.

La figura 8 es una tabla que muestra los grados de conjugación, la concentración de HA y los valores de G' para composiciones de relleno dérmico de HA-AA2G (BDDE) según la invención.

20 La figura 9 es una tabla que muestra el efecto de la concentración de α -glucosidasa sobre la liberación de AsA de la disolución de AA2G-PBS.

25 La figura 10 muestra una representación de un perfil de liberación de AsA libre a partir de rellenos dérmicos conjugados según la invención (liberación sostenida) (conversión AA2G en % en moles frente al tiempo de reacción).

Las figuras 11A y 11B muestran datos de liberación adicionales para diversos rellenos dérmicos según la invención.

Descripción detallada

30 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición de relleno dérmico que comprende ácido hialurónico, que puede reticularse, y vitamina C o un derivado de vitamina C conjugado covalentemente al polímero. La composición proporciona una liberación sostenida de la vitamina C para la neocolagénesis de la piel, así como otros beneficios terapéuticos o cosméticos. Cuando se introduce en la piel, por ejemplo por vía intradérmica, la
35 composición reacciona con enzimas endógenas en el cuerpo y, con el tiempo, se genera *in vivo* vitamina C bioactiva, a través de escisiones enzimáticas. A medida que se libera vitamina C de la composición durante un periodo de semanas o meses, los beneficios que derivan de la misma se ponen a disposición del cuerpo.

40 El relleno dérmico comprende un polímero de hialuronano. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero de ácido hialurónico" es sinónimo de "polímero de HA" y "polímero de hialuronato" y se refiere a un polímero de glicosaminoglicano aniónico, no sulfatado que comprende unidades de disacárido, que incluyen a su vez monómeros de ácido D-glucurónico y D-N-acetilglucosamina, unidos entre sí por enlaces glicosídicos β -1,4 y β -1,3 alternativos, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los polímeros de hialuronano pueden purificarse a partir
45 de fuentes animales y no animales. Los polímeros de hialuronano pueden oscilar en tamaño entre aproximadamente 5.000 Da y aproximadamente 20.000.000 Da. Cualquier polímero de hialuronano es útil en las composiciones divulgadas en el presente documento con la condición de que el hialuronano mejore un estado de la piel. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables de hialuronano incluyen hialuronano de sodio, hialuronano de potasio, hialuronano de magnesio, hialuronano de calcio, y combinaciones de los mismos.

50 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "reticulado" se refiere a los enlaces intermoleculares que unen moléculas poliméricas individuales, o cadenas monoméricas, para dar una estructura más estable como un gel. Como tal, el ácido hialurónico reticulado tiene al menos un enlace intermolecular que une al menos una molécula polimérica individual a otra. La reticulación del ácido hialurónico da
55 como resultado normalmente la formación de un hidrogel. Dichos hidrogeles tienen una alta viscosidad y requieren una fuerza considerable para extruirlos a través de una aguja fina. El ácido hialurónico puede reticularse usando agentes de reticulación de dialdehídos y disulfuros, incluyendo, sin limitación, agentes de reticulación basados en PEG multifuncional, divinilsulfonas, diglicidil éteres y bis-epóxidos, biscarbodiimida. Los ejemplos no limitativos de
60 agentes de reticulación de hialuronano incluyen agentes de reticulación basados en PEG multifuncional como tetraglicidil éter de pentaeritritol (PETGE), divinilsulfona (DVS), diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno (EGDGE), 1,2,7,8-diepoxioctano (DEO), (fenilenbis(etil)-carbodiimida y 1,6-hexametilenbis(etilcarbodiimida), dihidrazida adipica (ADH), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS)), hexametilendiamina (HMDA), 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano, o combinaciones de los mismos. Otros
65 agentes de reticulación útiles se divulgan en Stroumpoulis y Tezel, Tunably Crosslinked Polysaccharide Compositions, solicitud de patente estadounidense 12/910.466, presentada el 22 de octubre de 2010. Los polímeros de glicosaminoglicanos se describen en, por ejemplo, Piron y Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel

Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, publicación de patente estadounidense 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 estadounidense 2008/0089918; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, publicación de patente estadounidense 2010/0028438; y Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, publicación de patente estadounidense 2006/0194758; y Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, publicación de patente internacional WO 2004/073759.

Según la presente memoria descriptiva, “%” en una formulación se define como porcentaje en peso por peso (es decir, p/p). Como ejemplo: 1% (p/p) significa una concentración de 10 mg/g.

En una realización, una composición de hidrogel comprende ácido hialurónico reticulado en una cantidad suficiente para mejorar un estado de la piel tal como se divulga en el presente documento. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado en la que el ácido hialurónico reticulado representa, por ejemplo, aproximadamente el 1% en peso, aproximadamente el 2% en peso, aproximadamente el 3% en peso, aproximadamente el 4% en peso, aproximadamente el 5% en peso, aproximadamente el 6% en peso, aproximadamente el 7% en peso, aproximadamente el 8% en peso, o aproximadamente el 9%, o aproximadamente el 10% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado en la que el ácido hialurónico reticulado representa, por ejemplo, como máximo el 1% en peso, como máximo el 2% en peso, como máximo el 3% en peso, como máximo el 4% en peso, como máximo el 5% en peso, como máximo el 6% en peso, como máximo el 7% en peso, como máximo el 8% en peso, como máximo el 9% en peso o como máximo el 10% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado en la que el ácido hialurónico reticulado representa, por ejemplo, de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20% en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 17% en peso, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15% en peso o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 11% en peso, aproximadamente el 15% en peso o aproximadamente el 17% en peso del glicosaminoglicano total presente en la composición.

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, polímeros de hialuronano de alto peso molecular o polímeros de hialuronano de bajo y alto peso molecular. Tal como se usa en el presente documento, el término “alto peso molecular” cuando se refiere a “hialuronano” se refiere a polímeros de hialuronano que tienen un peso molecular medio de 1.000.000 Da o mayor. Los ejemplos no limitativos de polímeros de hialuronano de alto peso molecular incluyen polímeros de hialuronano de 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 y aproximadamente 5.000.000 Da. Tal como se usa en el presente documento, el término “bajo peso molecular” cuando se refiere a “hialuronano” se refiere a polímeros de hialuronano que tienen un peso molecular medio menor de 1.000.000 Da. Los ejemplos no limitativos de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular incluyen polímeros de hialuronano de aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da y aproximadamente 900.000 Da.

En una realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado de bajo peso molecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 o aproximadamente 900.000 Da. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, como máximo 100.000 Da, como máximo 200.000 Da, como máximo 300.000 Da, como máximo 400.000 Da, como máximo 500.000 Da, como máximo 600.000 Da, como máximo 700.000 Da, como máximo 800.000 Da, como máximo 900.000 Da o como máximo 950.000. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 300.000 Da a aproximadamente 800.000 Da o de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 700.000 Da.

En otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado de alto peso molecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 o aproximadamente 5.000.000 Da. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, al menos 1.000.000 Da, al menos 1.500.000 Da, al menos 2.000.000 Da, al menos 2.500.000 Da, al menos 3.000.000 Da, al menos 3.500.000 Da, al menos 4.000.000 Da, al menos 4.500.000 Da o al menos 5.000.000 Da. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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.

En aún otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado en la que los polímeros de hialuronano reticulado comprenden una combinación tanto de polímeros de hialuronano de alto peso molecular como de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, en diversas proporciones. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulado, en la que los polímeros de hialuronano reticulado comprenden una combinación tanto de polímeros de hialuronano de alto peso molecular como de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular en una razón de aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:5 aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:15 o aproximadamente 1:20.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico reticulado que tiene un grado de reticulación. Tal como se usa en el presente documento, el término "grado de reticulación" se refiere al porcentaje de unidades monoméricas de disacárido de hialuronano que se unen a un agente de reticulación. El grado de reticulación se expresa como el porcentaje en peso del agente de reticulación al ácido hialurónico.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico no reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "no reticulado" se refiere a la falta de enlaces intermoleculares que unen las moléculas poliméricas individuales, o cadenas monoméricas. Como tal, un polímero no reticulado no está unido a ningún otro polímero por un enlace intermolecular. Los polímeros de hialuronano no reticulado son solubles en agua y generalmente siguen siendo de naturaleza fluida. Como tales, los polímeros de hialuronano no reticulado se mezclan a menudo con una composición de hidrogel a base de polímero de glicosaminoglicano como lubricante para facilitar el proceso de extrusión de la composición a través de una aguja fina.

En una realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado en una cantidad suficiente para mejorar un estado de la piel tal como se divulga en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado 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 o aproximadamente 60 mg/g. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado a una concentración de, por ejemplo, al menos 1 mg/g, al menos 2 mg/g, al menos 3 mg/g, al menos

4 mg/g, al menos 5 mg/g, al menos 10 mg/g, al menos 15 mg/g, al menos 20 mg/g, al menos 25 mg/g al menos 35 mg/g o al menos 40 mg/g. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado en una concentración de, por ejemplo, como máximo 1 mg/g, como máximo 2 mg/g, como máximo 3 mg/g, como máximo 4 mg/g, como máximo 5 mg/g, como máximo 10 mg/g, como máximo 15 mg/g, como máximo 20 mg/g o como máximo 25 mg/g. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 60 mg/g, aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 40 mg/g, de aproximadamente 7,5 mg/g a aproximadamente 19,5 mg/g, de aproximadamente 8,5 mg/g a aproximadamente 18,5 mg/g, de aproximadamente 9,5 mg/g a aproximadamente 17,5 mg/g, de aproximadamente 10,5 mg/g a aproximadamente 16,5 mg/g, de aproximadamente 11,5 mg/g a aproximadamente 15,5 mg/g o de aproximadamente 12,5 mg/g a aproximadamente 14,5 mg/g.

En una realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado de bajo peso molecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende un hialuronano no reticulado que tiene un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 o aproximadamente 900.000 Da. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, como máximo 100.000 Da, como máximo 200.000 Da, como máximo 300.000 Da, como máximo 400.000 Da, como máximo 500.000 Da, como máximo 600.000 Da, como máximo 700.000 Da, como máximo 800.000 Da, como máximo 900.000 Da o como máximo 950.000. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 300.000 Da a aproximadamente 800.000 Da o de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 700.000 Da.

En otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado de alto peso molecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende un hialuronano no reticulado que tiene un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 o aproximadamente 5.000.000 Da. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, al menos 1.000.000 Da, al menos 1.500.000 Da, al menos 2.000.000 Da, al menos 2.500.000 Da, al menos 3.000.000 Da, al menos 3.500.000 Da, al menos 4.000.000 Da, al menos 4.500.000 Da o al menos 5.000.000 Da. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, 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 3.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 3.500.000 Da o de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 4.000.000 Da. En todavía otros aspectos, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 3.000.000 Da, más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 3.500.000 Da, más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 4.000.000 Da, más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 4.500.000 Da, más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 5.000.000 Da.

En otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado, en la que el hialuronano no reticulado comprende una combinación tanto de polímeros de hialuronano de alto peso molecular como polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, en diversas proporciones. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulado en la que los polímeros de hialuronano no reticulado comprenden una combinación tanto de polímeros de hialuronano de alto peso molecular como de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular en una razón de aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:5 aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:15 o aproximadamente 1:20.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico sustancialmente no reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente no reticulado" se refiere a la presencia de ácido hialurónico no reticulado en una composición divulgada en el presente documento a un nivel de al menos el 90% en peso de la composición, estando compuestos el como máximo 10% en peso restante de la composición por otros componentes que incluyen polímeros de glicosaminoglicano reticulado. En aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no

reticulado en la que el ácido hialurónico no reticulado representa, por ejemplo, aproximadamente el 90% o más en peso, aproximadamente el 91% o más en peso, aproximadamente el 92% o más en peso, aproximadamente el 93% o más en peso, aproximadamente el 94% o más en peso, aproximadamente el 95% o más en peso, aproximadamente el 96% o más en peso, aproximadamente el 97% o más en peso, aproximadamente el 98% o más en peso, o aproximadamente el 99% o más o aproximadamente el 100% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico no reticulado en la que el ácido hialurónico no reticulado representa, por ejemplo, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 100% en peso, de aproximadamente el 93% a aproximadamente el 100% en peso, de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 100% en peso o de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 100% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que está esencialmente libre de un polímero de glicosaminoglicano reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término “esencialmente libre” (o “que consiste esencialmente en”) se refiere a una composición en la que solo pueden detectarse cantidades traza de polímeros de la matriz reticulados. En un aspecto de esta realización, una composición comprende un sulfato de hialuronano esencialmente libre de un polímero de hialuronano reticulado.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que está completamente libre de un polímero de glicosaminoglicano reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término “completamente libre” se refiere a una composición que dentro del intervalo de detección del instrumento o proceso que esté usándose, los polímeros de glicosaminoglicano reticulado no pueden detectarse o su presencia no se puede confirmar. En un aspecto de esta realización, una composición comprende un sulfato de hialuronano completamente libre de un polímero de hialuronano reticulado.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende una razón de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado. Esta razón de ácido hialurónico reticulado y no reticulado también se conoce como la razón gel:fluido. Cualquier razón gel:fluido es útil para producir las composiciones divulgadas en el presente documento con la condición de que tal razón produzca una composición divulgada en el presente documento que mejore un estado de la piel tal como se divulga en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de razones gel:fluido en las composiciones de la presente invención incluyen 100:0, 98:2, 90:10, 75:25, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 25:75, 10:90, 2:98 y 0:100.

En aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, aproximadamente 0:100, aproximadamente 1:99, aproximadamente 2:98, aproximadamente 3:97, aproximadamente 4:96, aproximadamente 5:95, aproximadamente 6:94, aproximadamente 7:93, aproximadamente 8:92, aproximadamente 9:91 o aproximadamente 10:90. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, como máximo 1:99, como máximo 2:98, como máximo 3:97, como máximo 4:96, como máximo 5:95, como máximo 6:94, como máximo 7:93, como máximo 8:92, como máximo 9:91 o como máximo 10:90. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 3:97, de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 5:95 o de aproximadamente 0:100 a aproximadamente 10:90.

En otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, de aproximadamente 15:85, aproximadamente 20:80, aproximadamente 25:75, aproximadamente 30:70, aproximadamente 35:65, aproximadamente 40:60, aproximadamente 45:55, aproximadamente 50:50, aproximadamente 55:45, aproximadamente 60:40, aproximadamente 65:35, aproximadamente 70:30, aproximadamente 75:25, aproximadamente 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 90:10, aproximadamente 95:5, aproximadamente 98:2 o aproximadamente 100:0. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, como máximo 15:85, como máximo 20:80, como máximo 25:75, como máximo 30:70, como máximo 35:65, como máximo 40:60, como máximo 45:55, como máximo 50:50, como máximo 55:45, como máximo 60:40, como máximo 65:35, como máximo 70:30, como máximo 75:25, como máximo 80:20, como máximo 85:15, como máximo 90:10, como máximo 95:5, como máximo 98:2 o como máximo 100:0. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 70:30, de aproximadamente 15:85 a aproximadamente 70:30, de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 55:45, de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 95:5, de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 100:0, de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 100:0 o de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 100:0.

Una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede comprender además otro agente o una combinación de agentes que proporcionan un efecto beneficioso cuando la composición se administra a un individuo. Tales agentes beneficiosos incluyen, sin limitación, un antioxidante, un agente antiprurítico, un agente anticelulítico, un agente contra la cicatrización patológica, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un

agente antiirritante, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un agente antihemorrágico como un agente hemostático o un agente antifibrinolítico, un agente descamante, un agente tensor, un agente antiacneico, un agente de pigmentación, un agente antipigmentación o un agente hidratante. Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente anestésico. Un agente anestésico es preferiblemente un agente anestésico local, es decir, un agente anestésico que provoca una anestesia local reversible y una pérdida de nocicepción tales como, por ejemplo, los anestésicos locales de aminoamida y los anestésicos locales de aminoéster. La cantidad de un agente anestésico incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar el dolor experimentado por un individuo tras la administración de la composición. Como tal, la cantidad de un agente anestésico incluido en una composición divulgada en la presente memoria descriptiva está entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de agentes anestésicos incluyen lidocaína, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butambeno, butanilocaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetilo, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, diclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilocaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilocaína, 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, combinaciones de los mismos y sales de los mismos. Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoéster incluyen procaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, cimetocaína (larocaína), propoxicaína, procaína (novocaína), proparacaína, tetraína (ametocaína). Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoamida incluyen articaína, bupivacaína, cincocaína (dibucaína), etidocaína, levobupivacaína, lidocaína (lignocaína), mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente anestésico o una pluralidad de agentes anestésicos. Un ejemplo no limitativo de una combinación de anestésico local es lidocaína/prilocaína (EMLA).

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente anestésico y sales del mismo. En algunos aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un anestésico local de aminoamida y sales del mismo o un anestésico local de aminoéster y sales del mismo. En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende procaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, cimetocaína, propoxicaína, procaína, proparacaína, tetraína, o sus sales, o cualquier combinación de las mismas. En aún otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende articaína, bupivacaína, cinchocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína, trimecaína, o sus sales, o cualquier combinación de las mismas. En aún otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende una combinación de lidocaína/prilocaína.

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

En otra realización, una composición divulgada en el presente documento no comprende un agente anestésico.

El relleno dérmico de la invención comprende un polímero de ácido hialurónico, por ejemplo, un ácido hialurónico del que al menos una parte se reticula, y un agente beneficioso conjugado covalentemente al polímero, siendo el agente beneficioso la vitamina C o un derivado de vitamina C. La cantidad de vitamina C en la composición es eficaz para proporcionar al menos un beneficio terapéutico o cosmético deseado cuando se libera en el cuerpo, por ejemplo, neocolagénesis, antiinflamación, fomento de la viabilidad celular, antioxidación, angiogénesis, opacidad, y otros beneficios. La cantidad de vitamina C incluida en una composición divulgada en el presente documento está entre aproximadamente el 0,04% y aproximadamente el 5,0% en peso de la composición total, por ejemplo, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 4,0% en peso de la composición total, por ejemplo, entre aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total. En una realización, la cantidad de vitamina C incluida en una composición divulgada en el presente documento está entre aproximadamente el 0,3% y aproximadamente el 1,2% en peso de la composición total.

La vitamina C o derivados de vitamina C adecuados que se conjugan covalentemente con el polímero en las composiciones de la invención incluyen ácido ascórbico, ácido L-ascórbico, 2-sulfato de ácido-L-ascórbico (AA-2S) y 2-fosfato de ácido-L-ascórbico (AA-2P), 2-O-glucósido de ácido ascórbico (AA-2G), 6-O-acil-2-O-alfa-D-glucopiranosil-ácido L-ascórbico (6-acil-AA-2G), 3-fosfato de ascorbilo y aminopropilo, palmitato de ascorbilo, y combinaciones de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente de vitamina C o una pluralidad de agentes de vitamina C.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un relleno dérmico inyectable que comprende un polímero de hialuronano, del que al menos una parte se reticula, y la vitamina C o un derivado del mismo (antioxidante) en una cantidad eficaz para reducir o prevenir la degradación de la composición tal como, por ejemplo, degradación enzimática y/o degradación química de la composición. Como tal, la cantidad de un agente antioxidante incluido en una composición divulgada en el presente documento está entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% en peso de la composición total. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antioxidante o una pluralidad de agentes antioxidantes, un retinol, una coenzima, idebenona, alopurinol, glutatión, selenito de sodio.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico y vitamina C conjugada covalentemente al polímero. Los ejemplos no limitativos de vitamina C incluyen ácido ascórbico y sales de sodio, potasio y calcio del ácido ascórbico, ésteres liposolubles del ácido ascórbico con ácidos grasos de cadena larga (palmitato de ascorbilo o estearato de ascorbilo), fosfato de ascorbilo y magnesio (MAP), fosfato de ascorbilo y sodio (AA2P/SAP) y 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™), sulfato de ascorbilo y disodio y fosfato de ascorbilo y 3-aminopropilo (Vitagen).

El ácido ascórbico puede estar presente en la composición en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,01%, 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 3,0%, aproximadamente el 4,0%, aproximadamente el 5,0%, aproximadamente el 6,0%, aproximadamente el 7,0%, aproximadamente el 8,0%, aproximadamente el 9,0% o aproximadamente el 10% en peso de la composición total. En aún otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un ácido ascórbico en una cantidad de, por ejemplo, al menos el 0,1%, al menos el 0,2%, al menos el 0,3%, al menos el 0,4%, al menos el 0,5%, al menos el 0,6%, al menos el 0,7%, al menos el 0,8%, al menos el 0,9%, al menos el 1,0%, al menos el 2,0%, al menos el 3,0%, al menos el 4,0%, al menos el 5,0%, al menos el 6,0%, al menos el 7,0%, al menos el 8,0%, al menos el 9,0% o al menos el 10% en peso de la composición total. En todavía otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un ácido ascórbico en una cantidad de, por ejemplo, como máximo el 0,1%, como máximo el 0,2%, como máximo el 0,3%, como máximo el 0,4%, como máximo el 0,5%, como máximo el 0,6%, como máximo el 0,7%, como máximo el 0,8%, como máximo el 0,9%, como máximo el 1,0%, como máximo el 2,0%, como máximo el 3,0%, como máximo el 4,0%, como máximo el 5,0%, como máximo el 6,0%, como máximo el 7,0%, como máximo el 8,0%, como máximo el 9,0% o como máximo el 10% en peso de la composición total. En aspectos adicionales, una composición divulgada en el presente documento comprende un ácido ascórbico en una cantidad de, por ejemplo, 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 0,2% a aproximadamente el 0,9%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 1,0%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 2,0%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1,0% aproximadamente o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total.

En una realización de la presente invención, se proporciona una composición de hidrogel que comprende un polímero a base de ácido hialurónico reticulado y una vitamina C conjugada químicamente con el polímero y que tiene un grado de conjugación del 3-40% en moles.

En una realización de la invención, se proporciona un relleno dérmico en el que el ácido hialurónico se reticula con epóxido de PEG en estrella o amida de PEG en estrella. En esta realización, el grado de conjugación puede estar

entre aproximadamente el 20% en moles y aproximadamente el 32% en moles.

En otra realización de la invención, se proporciona un relleno dérmico en el que el ácido hialurónico se reticula con BDDE. En esta realización, el grado de conjugación puede estar entre aproximadamente el 3% en moles y aproximadamente el 15% en moles, por ejemplo, entre aproximadamente el 10% en moles y aproximadamente el 13% en moles.

En algunas realizaciones, los rellenos dérmicos tienen una biodisponibilidad sostenida. Por ejemplo, se proporcionan rellenos dérmicos que, cuando se introducen en la piel de un ser humano, son eficaces para liberar ácido ascórbico en el ser humano durante al menos aproximadamente 1 mes y hasta aproximadamente 20 meses o más.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que presenta un módulo complejo, un módulo elástico, un módulo viscoso y/o una $\tan \delta$. Las composiciones tal como se divulgan en el presente documento son viscoelásticas porque la composición tiene un componente elástico (similar a un sólido tal como, por ejemplo, ácido hialurónico reticulado) y un componente viscoso (similar a un líquido tal como, por ejemplo, ácido hialurónico no reticulado o una fase portadora) cuando se aplica una fuerza (esfuerzo, deformación). El atributo reológico que describió esta propiedad es el módulo complejo (G^*), que define la resistencia total a la deformación de una composición. El módulo complejo es un número complejo con parte real e imaginaria: $G^* = G' + iG''$. El valor absoluto de G^* es $\text{Abs}(G^*) = \text{raíz cuadrada}(G'^2 + G''^2)$. El módulo complejo puede definirse como la suma del módulo elástico (G') y el módulo viscoso (G''). Falcone, *et al.*, Temporary Polysaccharide Dermal Fillers: A Model for Persistence Based on Physical Properties, *Dermatol Surg.* 35 (8):1238-1243 (2009); Tezel, citado anteriormente, 2008; Kablik, citado anteriormente, 2009; Beasley, citado anteriormente, 2009.

El módulo elástico, o módulo de elasticidad, se refiere a la capacidad de un material de hidrogel para resistir la deformación o, a la inversa, la tendencia de un objeto a no deformarse permanentemente cuando se le aplica una fuerza. El módulo elástico caracteriza la firmeza de una composición y también se conoce como módulo de almacenamiento porque describe el almacenamiento de energía a partir del movimiento de la composición. El módulo de elasticidad describe la interacción entre elasticidad y resistencia mecánica ($G' = \text{esfuerzo/deformación}$) y, como tal, proporciona una medida cuantitativa de la dureza o blandura de una composición. El módulo elástico de un objeto se define como la pendiente de su curva de esfuerzo-deformación en la región de deformación elástica: $\lambda = \text{esfuerzo/deformación}$, donde λ es el módulo elástico en Pascuales; la tensión es la fuerza que provoca la deformación dividida entre el área a la que se aplica la fuerza; y la tensión es la razón del cambio provocado por la tensión con respecto al estado original del objeto. Aunque dependiendo de la velocidad a la que se aplique la fuerza, una composición más rígida tendrá un módulo elástico más alto y tomará una mayor fuerza deformar el material a una distancia dada tal como, por ejemplo, una inyección. Especificar cómo se medirán los esfuerzos, incluidas las direcciones, permite definir muchos tipos de módulos elásticos. Los tres módulos elásticos primarios son el módulo de tracción, el módulo de cizallamiento y el módulo de compresibilidad.

El módulo viscoso también se conoce como módulo de pérdida porque describe la energía que se pierde como disipación viscosa. $\tan \delta$ es la razón del módulo viscoso y el módulo elástico, $\tan \delta = G''/G'$. Falcone, citado anteriormente, 2009. Para los valores de $\tan \delta$ divulgados en la presente memoria, se obtiene una $\tan \delta$ a partir del módulo dinámico a una frecuencia de 1 Hz. Una menor $\tan \delta$ corresponde a una composición más rígida, más dura o más elástica.

En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta un módulo elástico. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, aproximadamente 25 Pa, aproximadamente 50 Pa, aproximadamente 75 Pa, aproximadamente 100 Pa, aproximadamente 125 Pa, aproximadamente 150 Pa, aproximadamente 175 Pa, aproximadamente 200 Pa, aproximadamente 250 Pa, aproximadamente 300 Pa, aproximadamente 350 Pa, aproximadamente 400 Pa, aproximadamente 450 Pa, aproximadamente 500 Pa, aproximadamente 550 Pa, aproximadamente 600 Pa, aproximadamente 650 Pa, aproximadamente 700 Pa, aproximadamente 750 Pa, aproximadamente 800 Pa, aproximadamente 850 Pa, aproximadamente 900 Pa, aproximadamente 950 Pa, aproximadamente 1.000 Pa, aproximadamente 1.200 Pa, aproximadamente 1.300 Pa, aproximadamente 1.400 Pa, aproximadamente 1.500 Pa, aproximadamente 1.600 Pa, aproximadamente 1700 Pa, aproximadamente 1800 Pa, aproximadamente 1900 Pa, aproximadamente 2.000 Pa, aproximadamente 2.100 Pa, aproximadamente 2.200 Pa, aproximadamente 2.300 Pa, aproximadamente 2.400 Pa o aproximadamente 2.500 Pa. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, al menos 25 Pa, al menos 50 Pa, al menos 75 Pa, al menos 100 Pa, al menos 125 Pa, al menos 150 Pa, al menos 175 Pa, al menos 200 Pa, al menos 250 Pa, al menos 300 Pa, al menos 350 Pa, al menos 400 Pa, al menos 450 Pa, al menos 500 Pa, al menos 550 Pa, al menos 600 Pa, al menos 650 Pa, al menos 700 Pa, al menos 750 Pa, al menos 800 Pa, al menos 850 Pa, al menos 900 Pa, al menos 950 Pa, al menos 1.000 Pa, al menos 1.200 Pa, al menos 1.300 Pa, al menos 1.400 Pa, al menos 1.500 Pa, al menos 1.600 Pa, al menos 1700 Pa, al menos 1800 Pa, al menos 1900 Pa, al menos 2.000 Pa, al menos 2.100 Pa, al menos 2.200 Pa, al menos 2.300 Pa, al menos 2.400 Pa o al menos 2.500 Pa. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, como máximo 25 Pa,

como máximo 50 Pa, como máximo 75 Pa como máximo 100 Pa, como máximo 125 Pa, como máximo 150 Pa, como máximo 175 Pa, como máximo 200 Pa, como máximo 250 Pa, como máximo 300 Pa, como máximo 350 Pa, como máximo 400 Pa, como máximo 450 Pa, como máximo 500 Pa, como máximo 550 Pa, como máximo 600 Pa, como máximo 650 Pa, como máximo 700 Pa, como máximo 750 Pa, como máximo 800 Pa, como máximo 850 Pa, como máximo 900 Pa, como máximo 950 Pa, como máximo 1.000 Pa, como máximo 1.200 Pa, como máximo 1.300 Pa, como máximo 1.400 Pa, como máximo 1.500 Pa o como máximo 1.600 Pa. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 150 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 300 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 800 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 300 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 800 Pa, de aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 600 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 700 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 800 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 900 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.100 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.200 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.500 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 2.000 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.300 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.400 Pa a aproximadamente 1.700 Pa, de aproximadamente 1.500 Pa a aproximadamente 1.800 Pa, de aproximadamente 1.600 Pa a aproximadamente 1.900 Pa, de aproximadamente 1.700 Pa a aproximadamente 2.000 Pa, de aproximadamente 1.800 Pa a aproximadamente 2.100 Pa, de aproximadamente 1.900 Pa a aproximadamente 2.200 Pa, de aproximadamente 2.000 Pa a aproximadamente 2.300 Pa, de aproximadamente 2.100 Pa a aproximadamente 2.400 Pa o de aproximadamente 2.200 Pa a aproximadamente 2.500 Pa.

En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta un módulo viscoso. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo viscoso de, por ejemplo, aproximadamente 10 Pa, aproximadamente 20 Pa, aproximadamente 30 Pa, aproximadamente 40 Pa, aproximadamente 50 Pa, aproximadamente 60 Pa, aproximadamente 70 Pa, aproximadamente 80 Pa, aproximadamente 90 Pa, aproximadamente 100 Pa, aproximadamente 150 Pa, aproximadamente 200 Pa, aproximadamente 250 Pa, aproximadamente 300 Pa, aproximadamente 350 Pa, aproximadamente 400 Pa, aproximadamente 450 Pa, aproximadamente 500 Pa, aproximadamente 550 Pa, aproximadamente 600 Pa, aproximadamente 650 Pa o aproximadamente 700 Pa. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo viscoso de, por ejemplo, como máximo 10 Pa, como máximo 20 Pa, como máximo 30 Pa, como máximo 40 Pa, como máximo 50 Pa, como máximo 60 Pa, como máximo 70 Pa, como máximo 80 Pa, como máximo 90 Pa, como máximo 100 Pa, como máximo 150 Pa, como máximo 200 Pa, como máximo 250 Pa, como máximo 300 Pa, como máximo 350 Pa, como máximo 400 Pa, como máximo 450 Pa, como máximo 500 Pa, como máximo 550 Pa, como máximo 600 Pa, como máximo 650 Pa o como máximo 700 Pa. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo viscoso de, por ejemplo, aproximadamente 10 Pa a aproximadamente 30 Pa, de aproximadamente 10 Pa a aproximadamente 50 Pa, de aproximadamente 10 Pa a aproximadamente 100 Pa, de aproximadamente 10 Pa a aproximadamente 150 Pa, de aproximadamente 70 Pa a aproximadamente 100 Pa, de aproximadamente 50 Pa a aproximadamente 350 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 450 Pa, de aproximadamente 250 Pa a aproximadamente 550 Pa, de aproximadamente 350 Pa a aproximadamente 700 Pa, de aproximadamente 50 Pa a aproximadamente 150 Pa, de aproximadamente 100 Pa a aproximadamente 200 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 250 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 300 Pa, de aproximadamente 250 Pa a aproximadamente 350 Pa, de aproximadamente 300 Pa a aproximadamente 400 Pa, de aproximadamente 350 Pa a aproximadamente 450 Pa, de aproximadamente 400 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 450 Pa a aproximadamente 550 Pa, de aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 600 Pa, de aproximadamente 550 Pa a aproximadamente 650 Pa o de aproximadamente 600 Pa a aproximadamente 700 Pa.

En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta una $\tan \delta$. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una $\tan \delta$ de, por ejemplo, aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una $\tan \delta$ de, por ejemplo, como máximo 0,1, como máximo 0,2, como máximo 0,3, como máximo 0,4, como máximo 0,5, como máximo 0,6, como máximo 0,7, como máximo 0,8, como máximo 0,9, como máximo 1,0, como máximo 1,1, como máximo 1,2, como máximo 1,3, como máximo 1,4, como máximo 1,5, como máximo 1,6, como máximo 1,7, como máximo 1,8, como máximo 1,9, como máximo 2,0 como máximo 2,1, como máximo 2,2, como máximo 2,3, como máximo 2,4 o como máximo 2,5. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una $\tan \delta$ de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,7, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6, de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,9, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que tiene una transparencia y/o translucidez. La transparencia (también denominada pelucidad o diafanidad) es la propiedad física de permitir que pase la luz a través de un material, mientras que la translucidez (también denominada translucencia o translucidad) solo permite que pase la luz de manera difusa. La propiedad opuesta es la opacidad. Los materiales transparentes son claros, mientras que los translúcidos no se pueden ver claramente. Los hidrogeles de fibroína de seda divulgados en el presente documento pueden presentar, o no, propiedades ópticas tales como transparencia y translucidez. En determinados casos, por ejemplo el relleno de líneas superficiales, sería una ventaja tener un hidrogel opaco. En otros casos, tales como el desarrollo de una lente o un "humor" para llenar el ojo, sería una ventaja tener un hidrogel translúcido. Estas propiedades podrían modificarse afectando a la distribución estructural del material de hidrogel. Los factores usados para controlar las propiedades ópticas de un hidrogel incluyen, sin limitación, la concentración del polímero, la cristalinidad del gel y la homogeneidad del hidrogel.

Cuando la luz se encuentra con un material, puede interactuar con el mismo de varias maneras diferentes. Estas interacciones dependen de la naturaleza de la luz (su longitud de onda, frecuencia, energía, etc.) y la naturaleza del material. Las ondas de luz interactúan con un objeto mediante una combinación de reflexión y transmitancia con refracción. Como tal, un material ópticamente transparente permite que gran parte de la luz que incide sobre el mismo se transmita, reflejándose una pequeña cantidad de luz. Los materiales que no permiten la transmisión de la luz se denominan ópticamente opacos o simplemente opacos.

En una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es ópticamente transparente. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, aproximadamente el 75% de la luz, aproximadamente el 80% de la luz, aproximadamente el 85% de la luz, aproximadamente el 90% de la luz, aproximadamente el 95% de la luz o aproximadamente el 100% de la luz. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, al menos el 75% de la luz, al menos el 80% de la luz, al menos el 85% de la luz, al menos el 90% de la luz o al menos el 95% de la luz. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 100% de la luz o de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 100% de la luz.

En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es ópticamente opaca. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, aproximadamente el 5% de la luz, aproximadamente el 10% de la luz, aproximadamente el 15% de la luz, aproximadamente el 20% de la luz, aproximadamente el 25% de la luz, aproximadamente el 30% de la luz, aproximadamente el 35% de la luz, aproximadamente el 40% de la luz, aproximadamente el 45% de la luz, aproximadamente el 50% de la luz, aproximadamente el 55% de la luz, aproximadamente el 60% de la luz, aproximadamente el 65% de la luz o aproximadamente el 70% de la luz. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, como máximo el 5% de la luz, como máximo el 10% de la luz, como máximo el 15% de la luz, como máximo el 20% de la luz, como máximo el 25% de la luz, como máximo el 30% de la luz, como máximo el 35% de la luz, como máximo el 40% de la luz, como máximo el 45% de la luz, como máximo el 50% de la luz, como máximo el 55% de la luz, como máximo el 60% de la luz, como máximo el 65% de la luz, como máximo el 70% de la luz o como máximo el 75% de la luz. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 65% %, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 70% o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75%, de la luz.

En una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es ópticamente translúcida. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite de manera difusa, por ejemplo, aproximadamente el 75% de la luz, aproximadamente el 80% de la luz, aproximadamente el 85% de la luz, aproximadamente el 90% de la luz, aproximadamente el 95% de la luz o aproximadamente el 100% de la luz. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite de manera difusa, por ejemplo, al menos el 75% de la luz, al menos el 80% de la luz, al menos el 85% de la luz, al menos el 90% de la luz o al menos 95% de la luz. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel transmite de manera difusa, por ejemplo, de aproximadamente el 75% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 100% de la luz, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 100% de la luz o de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 100% de la luz.

Una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede procesarse adicionalmente pulverizando el hidrogel en partículas y, opcionalmente, mezclarse con una fase portadora tal como, por ejemplo, agua o una solución salina para formar una sustancia inyectable o tópica como una solución, aceite, loción, gel, pomada, crema, suspensión, ungüento o pasta. Como tales, las composiciones de hidrogel divulgadas pueden ser composiciones monofásicas o multifásicas. Puede molerse un hidrogel hasta un tamaño de partícula de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 1000 μm de diámetro, tal como de aproximadamente 15 μm a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 75 μm , de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 450 μm a aproximadamente 550 μm , de aproximadamente 600 μm a aproximadamente 700 μm , de aproximadamente 750 μm a aproximadamente 850 μm o de aproximadamente 900 μm a aproximadamente 1.000 μm .

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición divulgada en el presente documento que es inyectable. Tal como se usa en el presente documento, el término “inyectable” se refiere a un material que tiene las propiedades necesarias para administrar la composición en una región de la piel de un individuo usando un dispositivo de inyección con una aguja fina. Tal como se usa en el presente documento, el término “aguja fina” se refiere a una aguja que es de calibre 27 o más pequeña. La inyectabilidad de una composición divulgada en el presente documento puede lograrse dimensionando las partículas de hidrogel tal como se comentó anteriormente.

En un aspecto de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es inyectable a través de una aguja fina. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es inyectable a través de una aguja de, por ejemplo, aproximadamente calibre 27, aproximadamente calibre 30 o aproximadamente calibre 32. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es inyectable a través de una aguja de, por ejemplo, calibre 22 o más pequeño, calibre 27 o más pequeño, calibre 30 o más pequeño o calibre 32 o más pequeño. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento es inyectable a través de una aguja de, por ejemplo, calibre de aproximadamente 22 a aproximadamente 35, calibre de 22 a aproximadamente 34, calibre de 22 a aproximadamente 33, calibre de 22 a aproximadamente 32, calibre de aproximadamente 22 a aproximadamente 27 o de aproximadamente 27 a aproximadamente 32.

En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse con una fuerza de extrusión de aproximadamente 60 N, aproximadamente 55 N, aproximadamente 50 N, aproximadamente 45 N, aproximadamente 40 N, aproximadamente 35 N, aproximadamente 30 N, aproximadamente 25 N, aproximadamente 20 N o aproximadamente 15 N a velocidades de 100 mm/min. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse a través de una aguja de calibre 27 con una fuerza de extrusión de aproximadamente 60 N o menos, aproximadamente 55 N o menos, aproximadamente 50 N o menos, aproximadamente 45 N o menos, aproximadamente 40 N o menos, aproximadamente 35 N o menos, aproximadamente 30 N o menos, aproximadamente 25 N o menos, aproximadamente 20 N o menos, aproximadamente 15 N o menos, aproximadamente 10 N o menos o aproximadamente 5 N o menos. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse a través de una aguja de calibre 30 con una fuerza de extrusión de aproximadamente 60 N o menos, aproximadamente 55 N o menos, aproximadamente 50 N o menos, aproximadamente 45 N o menos, aproximadamente 40 N o menos, aproximadamente 35 N o menos, aproximadamente 30 N o menos, aproximadamente 25 N o menos, aproximadamente 20 N o menos, aproximadamente 15 N o menos, aproximadamente 10 N o menos o aproximadamente 5 N o menos. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse a través de una aguja de calibre 32 con una fuerza de extrusión de aproximadamente 60 N o menos, aproximadamente 55 N o menos, aproximadamente 50 N o menos, aproximadamente 45 N o menos, aproximadamente 40 N o menos, aproximadamente 35 N o menos, aproximadamente 30 N o menos, aproximadamente 25 N o menos, aproximadamente 20 N o menos, aproximadamente 15 N o menos, aproximadamente 10 N o menos o aproximadamente 5 N o menos.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que presenta cohesividad. La cohesividad, también conocida como atracción de cohesión, fuerza de cohesión o fuerza de compresión es una propiedad física de un material, provocada por la atracción intermolecular entre moléculas similares dentro del material que actúa para unir las moléculas. La cohesividad se expresa en términos de gramos-fuerza (gmf). La cohesión se ve afectada, entre otros factores, por la razón de peso molecular del ácido hialurónico libre inicial, el grado de reticulación del ácido hialurónico, la cantidad de ácido hialurónico libre residual tras la reticulación y el pH de la composición del hidrogel. Una composición debe ser lo suficientemente cohesiva como para permanecer localizada en un sitio de administración. Además, en determinadas aplicaciones, una cohesión suficiente es importante para que una composición conserve su forma y, por tanto, su funcionalidad, en el caso de ciclos de carga mecánicos. Como tal, en una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta cohesividad, a la par con el agua. En aún otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta cohesividad suficiente para permanecer localizada en un sitio de administración. En todavía otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta cohesividad suficiente para conservar su forma. En una realización adicional, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta cohesividad suficiente para conservar su forma y funcionalidad.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que presenta una osmolaridad fisiológicamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término "osmolaridad" se refiere a la concentración de solutos osmóticamente activos en disolución. Tal como se usa en el presente documento, el término "una osmolaridad fisiológicamente aceptable" se refiere a una osmolaridad acorde a, o característica de, el funcionamiento normal de un organismo vivo. Como tal, la administración de una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento presenta una osmolaridad que no tiene sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra a un mamífero. La osmolaridad se expresa en términos de osmoles de soluto osmóticamente activo por litro de disolvente (Osmol/l u Osm/l). La osmolaridad es distinta de la molaridad porque mide los moles de partículas de soluto osmóticamente activas en lugar de los moles de soluto. La distinción surge porque algunos compuestos pueden disociarse en disolución, mientras que otros no pueden. La osmolaridad de una disolución puede calcularse a partir de la siguiente expresión: $\text{Osmol/l} = \sum \phi_i \eta_i C_i$, donde ϕ es el coeficiente osmótico, que representa el grado de no idealidad de la disolución; η es el número de partículas (por ejemplo, iones) en las que se disocia una molécula; y C es la concentración molar del soluto; e i es el índice que representa la identidad de un soluto particular. La osmolaridad de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede medirse usando un método convencional que mide disoluciones.

En una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta una osmolaridad fisiológicamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolaridad de, 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. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolaridad de, por ejemplo, al menos 100 mOsm/l, al menos 150 mOsm/l, al menos 200 mOsm/l, al menos 250 mOsm/l, al menos 300 mOsm/l, al menos 350 mOsm/l, al menos 400 mOsm/l, al menos 450 mOsm/l o al menos 500 mOsm/l. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolaridad de, por ejemplo, como máximo 100 mOsm/l, como máximo 150 mOsm/l, como máximo 200 mOsm/l, como máximo 250 mOsm/l, como máximo 300 mOsm/l, como máximo 350 mOsm/l, como máximo 400 mOsm/l, como máximo 450 mOsm/l o como máximo 500 mOsm/l. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolaridad de, por ejemplo, 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.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que presenta una osmolalidad fisiológicamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término "osmolalidad" se refiere a la concentración de solutos osmóticamente activos por kilo de disolvente en el cuerpo. Tal como se usa en el presente documento, el término "una osmolalidad fisiológicamente aceptable" se refiere a una osmolalidad acorde a, o característica de, el funcionamiento normal de un organismo vivo. Como tal, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta una osmolalidad que no tiene sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra a un mamífero. La osmolalidad se expresa en términos de osmoles de soluto osmóticamente activo por kilogramo de disolvente (osmol/kg u Osm/kg) y es igual a la suma de las molalidades de todos los solutos presentes en esa disolución. La osmolalidad de una disolución puede medirse usando un osmómetro. El instrumento usado más habitualmente en los laboratorios modernos es un osmómetro de descenso de punto de congelación. Estos instrumentos miden el cambio en el punto de congelación que se produce en una disolución con osmolalidad creciente (osmómetro de descenso del punto de congelación) o el cambio en la presión de vapor que se produce en

una disolución con osmolalidad creciente (osmómetro de descenso de la presión de vapor).

En una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta una osmolalidad fisiológicamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolalidad de, por ejemplo, aproximadamente 100 mOsm/kg, aproximadamente 150 mOsm/kg, aproximadamente 200 mOsm/kg, aproximadamente 250 mOsm/kg, aproximadamente 300 mOsm/kg, aproximadamente 350 mOsm/kg, aproximadamente 400 mOsm/kg, aproximadamente 450 mOsm/kg o aproximadamente 500 mOsm/kg. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolalidad de, por ejemplo, al menos 100 mOsm/kg, al menos 150 mOsm/kg, al menos 200 mOsm/kg, al menos 250 mOsm/kg, al menos 300 mOsm/kg, al menos 350 mOsm/kg, al menos 400 mOsm/kg, al menos 450 mOsm/kg o al menos 500 mOsm/kg. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolalidad de, por ejemplo, como máximo 100 mOsm/kg, como máximo 150 mOsm/kg, como máximo 200 mOsm/kg, como máximo 250 mOsm/kg, como máximo 300 mOsm/kg, como máximo 350 mOsm/kg, como máximo 400 mOsm/kg, como máximo los 450 mOsm/kg o como máximo 500 mOsm/kg. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta una osmolalidad de, por ejemplo, aproximadamente 100 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 500 mOsm/kg, de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, de aproximadamente 300 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/kg, de aproximadamente 270 mOsm/kg a aproximadamente 390 mOsm/kg, de aproximadamente 225 mOsm/kg a aproximadamente 350 mOsm/kg, de aproximadamente 250 mOsm/kg a aproximadamente 325 mOsm/kg, de aproximadamente 275 mOsm/kg a aproximadamente 300 mOsm/kg o de aproximadamente 285 mOsm/kg a aproximadamente 290 mOsm/kg.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que presenta una estabilidad sustancial. Tal como se usa en el presente documento, el término "estabilidad" o "estable" cuando se refiere a una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se refiere a una composición que no es propensa a degradarse, descomponerse o romperse en ningún grado sustancial o significativo mientras se almacena antes de administrarse a un individuo. Tal como se usa en el presente documento, el término "estabilidad frente al calor sustancial", "sustancialmente estable frente al calor", "estable en autoclave" o "estable frente a la esterilización con vapor de agua" se refiere a una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que es sustancialmente estable cuando se somete a un tratamiento térmico tal como se divulga en el presente documento.

La estabilidad de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede determinarse sometiendo una composición de hidrogel a un tratamiento térmico tal como, por ejemplo, esterilización con vapor de agua a presión normal o a presión (por ejemplo, autoclave). Preferiblemente, el tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura de al menos aproximadamente 100°C durante aproximadamente un minuto y aproximadamente 10 minutos. La estabilidad sustancial de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede evaluarse 1) determinando el cambio en la fuerza de extrusión (ΔF) de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después de esterilización, donde el cambio en la fuerza de extrusión menor de 2 N es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante (la fuerza de extrusión de una composición de hidrogel con los aditivos especificados) menos (la fuerza de extrusión de una composición de hidrogel sin los aditivos añadidos); y/o 2) determinando el cambio en las propiedades reológicas de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después de esterilización, donde el cambio en $\tan \delta$ de 1 Hz de menos de 0,1 es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante ($\tan \delta$ de 1 Hz de formulación de gel con aditivos) menos ($\tan \delta$ de 1 Hz de formulación de gel sin aditivos). Como tal, una composición de hidrogel sustancialmente estable divulgada en el presente documento conserva una o más de las siguientes características después de esterilización: homogeneidad, fuerza de extrusión, cohesividad, concentración de hialuronano, concentración de agente(s), osmolaridad, pH u otras características reológicas deseadas por el hidrogel antes del tratamiento térmico.

En una realización, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico que mantiene las propiedades de hidrogel deseadas divulgadas en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico de, por ejemplo, aproximadamente 100°C, aproximadamente 105°C, aproximadamente 110°C, aproximadamente 115°C, aproximadamente 120°C, aproximadamente 125°C o aproximadamente 130°C. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico de, por ejemplo, al menos 100°C, al menos 105°C, al menos 110°C, al menos 115°C, al menos 120°C, al menos 125°C o al menos 130°C. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel que comprende ácido hialurónico y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico de, por ejemplo, aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 125°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 130°C, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 135°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 120°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 130°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 135°C, de aproximadamente 120°C a aproximadamente 125°C, de aproximadamente 120°C a

aproximadamente 130°C, de aproximadamente 120°C a aproximadamente 135°C, de aproximadamente 125°C a aproximadamente 130°C o de aproximadamente 125°C a aproximadamente 135°C.

La estabilidad a largo plazo de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede determinarse sometiendo una composición de hidrogel a un tratamiento térmico tal como, por ejemplo, el almacenamiento en un entorno de aproximadamente 45°C durante aproximadamente 60 días. La estabilidad a largo plazo de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede evaluarse 1) evaluando la transparencia y el color de una composición de hidrogel después del tratamiento térmico a 45°C, con una composición de hidrogel transparente y sin color que es indicativa de una composición de hidrogel sustancialmente estable; 2) determinando el cambio en la fuerza de extrusión (ΔF) de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después del tratamiento térmico a 45°C, donde el cambio en la fuerza de extrusión de menos de 2 N es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante (la fuerza de extrusión de una composición de hidrogel con los aditivos especificados antes del tratamiento térmico de 45°C) menos (la fuerza de extrusión de una composición de hidrogel con los aditivos especificados después del tratamiento térmico de 45°C); y/o 3) determinando el cambio en las propiedades reológicas de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después de esterilización, donde el cambio en $\tan \delta$ de 1 Hz de menos de 0,1 es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante ($\tan \delta$ de 1 Hz de Formulación de gel con los aditivos especificados antes del tratamiento térmico de 45°C) menos ($\tan \delta$ de 1 Hz de formulación de gel con los aditivos especificados después del tratamiento térmico de 45°C). Como tal, la estabilidad a largo plazo de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se evalúa mediante la conservación de una o más de las siguientes características después del tratamiento térmico a 45°C: transparencia (transparencia y translucidez), homogeneidad y cohesión.

En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel es sustancialmente estable a temperatura ambiente para, por ejemplo, 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 o aproximadamente 36 meses. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante, por ejemplo, al menos 3 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses, al menos 21 meses, al menos 24 meses, al menos 27 meses, al menos 30 meses, al menos 33 meses o al menos 36 meses. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante, por ejemplo, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 3 meses a aproximadamente 30 meses, de aproximadamente 3 meses a 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 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.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que es una composición farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra indeseable o no deseada cuando se administra a un individuo. Una composición de hidrogel farmacéuticamente aceptable es útil para aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición de hidrogel farmacéuticamente aceptable puede administrarse a un individuo solo, o en combinación con otros principios activos, agentes, fármacos u hormonas complementarios.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento que comprende un excipiente farmacológicamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término "excipiente farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "excipiente farmacológico" o "excipiente" y se refiere a cualquier excipiente que no tenga un efecto perjudicial a largo plazo o de manera permanente cuando se administra a mamíferos y abarca compuestos tales como, por ejemplo, agente estabilizante, un agente de carga, un agente crioprotector, un agente lioprotector, un aditivo, un vehículo, un portador, un diluyente o un agente auxiliar. Un excipiente se mezcla generalmente con un principio activo, o se permite que se diluya o encierre el principio activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. También se prevé que una composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que faciliten el procesamiento de un principio activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. En la medida en que cualquier excipiente farmacológicamente aceptable no sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Pueden

hallarse ejemplos no limitativos de excipientes farmacológicamente aceptables, por ejemplo, en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel *et al.*, eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman *et al.*, eds., McGraw-Hill Professional, 10ª ed. 2001); and *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe *et al.*, APhA Publications, 4ª edición 2003).

Se prevé además que una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, agentes de ajuste de la tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares.

Un tampón farmacéuticamente aceptable es un tampón que puede usarse para preparar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen tampones acetato, tampones borato, tampones citrato, soluciones salinas tamponadas neutras, tampones fosfato y soluciones salinas tamponadas con fosfato. Cualquier concentración de un tampón farmacéuticamente aceptable puede ser útil en la formulación de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo usando esta concentración eficaz de tampón. Los ejemplos no limitativos de concentraciones de tampones fisiológicamente aceptables se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 900 mM. El pH de los tampones farmacéuticamente aceptables puede ajustarse, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Se entiende que pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de una composición farmacéutica según sea necesario. Cualquier nivel de pH tamponado puede ser útil en la formulación de una composición farmacéutica, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de polímero de la matriz usando este nivel de pH eficaz. Los ejemplos no limitativos de pH fisiológicamente aceptable se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,5. Por ejemplo, el pH de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede ser de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, o 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.

Los conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxígeno 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.

Los agentes de ajuste de la tonicidad farmacéuticamente aceptables útiles en una composición de hidrogel divulgada en el presente documento incluyen, sin limitación, sales tales como, por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio; y glicerina. La composición puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, incluidos, entre otros, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos de lo que son las formas de base libre correspondientes. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica divulgada en el presente documento. Otros ejemplos no limitativos de componentes farmacológicamente aceptables pueden hallarse en, por ejemplo, Ansel, citado anteriormente, (1999); Gennaro, citado anteriormente, (2000); Hardman, citado anteriormente, (2001); y Rowe, citado anteriormente, (2003).

El relleno dérmico de la invención puede emplearse en un método para tratar un estado de los tejidos blandos de un individuo. Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma cosmético o clínico de un estado de los tejidos blandos caracterizado por una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma cosmético o clínico de un estado caracterizado por una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir un síntoma de un estado caracterizado por un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos, por ejemplo, en al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90% o al menos el 100%. La eficacia de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento en el tratamiento de un estado caracterizado por un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos puede determinarse mediante la observación de uno o más síntomas cosméticos, síntomas clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados con el estado. Una mejora en un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos también puede estar indicada por una necesidad reducida de una terapia concurrente. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un defecto, una enfermedad y/o un trastorno específicos de los tejidos blandos y sabrán cómo determinar si un individuo es candidato para el tratamiento con un compuesto o una composición divulgados en el presente documento.

Se administra una composición de hidrogel a un individuo. Un individuo es normalmente un ser humano de cualquier edad, sexo o raza. Normalmente, cualquier individuo que sea candidato para un procedimiento convencional para

tratar un estado de los tejidos blandos es un candidato para un método divulgado en el presente documento. Aunque un sujeto que experimenta los signos de envejecimiento de la piel es un adulto, los sujetos que experimentan envejecimiento prematuro u otros estados de la piel adecuados para el tratamiento (por ejemplo, una cicatriz) también pueden tratarse con una composición de hidrogel divulgada en el presente documento. Además, las composiciones y los métodos de hidrogel divulgados actualmente pueden aplicarse a individuos que buscan un aumento de tamaño ampliación pequeño/moderado, un cambio de forma o una alteración del contorno de una parte o región del cuerpo, lo que puede no ser técnicamente posible o estéticamente aceptable con la tecnología existente de implantes de tejidos blandos. La evaluación preoperatoria incluye normalmente el historial de rutina y el examen físico, además del consentimiento informado y completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

Un estado de los tejidos blandos incluye, sin limitación, una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos. Los ejemplos no limitativos de un estado de los tejidos blandos incluyen una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de las mamas tal como, por ejemplo, un aumento de las mamas, una reconstrucción de mama, mastopexia, micromastia, hipoplasia torácica, síndrome de Poland, defectos debidos a complicaciones de implantes como contracción y/o rotura capsular; una imperfección, un defecto, una enfermedad o un trastorno facial tal como, por ejemplo, un aumento facial, una reconstrucción facial, una mesoterapia, síndrome de Parry-Romberg, lupus eritematoso profundo, hoyuelos dérmicos, cicatrices, pómulos hundidos, labios finos, imperfecciones o defectos nasales, imperfecciones o defectos retroorbitarios, un pliegue, una línea y/o arruga facial como una línea glabellar, una línea nasolabial, una línea peribucal y/o una línea de marioneta, y/u otras deformidades de contorno o imperfecciones de la cara; una imperfección, un defecto, una enfermedad o un trastorno del cuello; una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de la piel; otras imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos de los tejidos blandos tales como, por ejemplo, un aumento o una reconstrucción de la parte superior del brazo, parte inferior del brazo, mano, hombro, espalda, torso, incluyendo abdomen, glúteos, parte superior de la pierna, parte inferior de la pierna incluyendo las pantorrillas, pie incluida la almohadilla grasa plantar, ojo, genitales u otra parte, región o área del cuerpo, o una enfermedad o un trastorno que afecte a estas partes, regiones o áreas del cuerpo; incontinencia urinaria, incontinencia fecal, otras formas de incontinencia; y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Tal como se usa en el presente documento, el término "mesoterapia" se refiere a una técnica de tratamiento cosmético no quirúrgico de la piel que involucra inyección intraepidérmica, intradérmica y/o subcutánea de un agente administrado como múltiples gotas pequeñas en la epidermis, unión dermo-epidérmica y/o la dermis.

La cantidad de una composición de hidrogel usada con cualquiera de los métodos tal como se divulgan en el presente documento se determinará normalmente en función de la alteración y/o mejora deseadas, la reducción y/o eliminación de un síntoma del estado de los tejidos blandos deseado, el efecto clínico y/o cosmético deseado por el individuo y/o médico, y la parte o región del cuerpo que esté tratándose. La eficacia de la administración de la composición puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: forma de los tejidos blandos alterada y/o mejorada, tamaño de los tejidos blandos alterado y/o mejorado, contorno de los tejidos blandos alterado y/o mejorado y/o función tisular alterada y/o mejorada, soporte de crecimiento del tejido y/o nueva deposición de colágeno, injerto sostenido de la composición, satisfacción y/o calidad de vida mejorada del paciente, y menor uso de material extraño implantable.

Por ejemplo, para los procedimientos de aumento de mama, la eficacia de las composiciones y los métodos puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: aumento del tamaño de las mamas, forma alterada de las mamas, contorno alterado de las mamas, injerto sostenido, reducción del riesgo de contracción capsular, disminución de la tasa de formación de quistes liponecróticos, mejora de la satisfacción y/o calidad de vida del paciente y disminución del uso de implantes de mama.

Como otro ejemplo, la eficacia de las composiciones y los métodos para tratar un tejido blando facial puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: aumento del tamaño, la forma y/o el contorno de una característica facial, como aumento del tamaño, la forma y/o el contorno de la región de los labios, los pómulos u ojos; tamaño, forma y/o contorno alterados de una característica facial como tamaño, forma y/o contorno alterados de la forma de la región de los labios, pómulos u ojos; reducción o eliminación de arrugas, pliegues o líneas en la piel; resistencia a arrugas, pliegues o líneas en la piel; rehidratación de la piel; aumento de la elasticidad de la piel; reducción o eliminación de la aspereza de la piel; aumento y/o mejora de la tersura de la piel; reducción o eliminación de marcas o estrías; aumento y/o mejora del tono, resplandor, brillo y/o la luminosidad 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; efectos secundarios disminuidos; mejora de la satisfacción y/o calidad de vida del paciente.

Como aún otro ejemplo, para los procedimientos de incontinencia urinaria, la eficacia de las composiciones y los métodos para el soporte del esfínter puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas: disminución de la frecuencia de incontinencia, injerto sostenido, mejora de la satisfacción y/o calidad de vida del paciente y menor uso de relleno extraño implantable.

En aspectos de esta realización, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, de 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. En otros aspectos de esta realización, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, 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. En aún otros aspectos de esta realización, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, de 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. En otros aspectos de esta realización, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, 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 se determinará normalmente en función del efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que esté tratándose. En aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos 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. En otros aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos durante, por ejemplo, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 13 meses, al menos 14 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses. Aún en aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos durante, por ejemplo, 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 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.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término “administrar” significa cualquier mecanismo de administración que proporciona una composición divulgada en el presente documento a un individuo que potencialmente da como resultado un resultado beneficioso clínica, terapéutica o experimentalmente. El mecanismo de administración real usado para administrar una composición a un individuo puede determinarlo un experto habitual en la técnica, teniendo en cuenta factores incluyendo, sin limitación, el tipo de estado de la piel, la ubicación del estado de la piel, la causa del estado de la piel, la gravedad del estado de la piel, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, la composición particular usada, la tasa de excreción de la composición particular usada, la farmacodinamia de la composición particular usada, la naturaleza de los otros compuestos incluidos en la composición particular usada, la vía de administración particular, las características particulares, el historial y los factores de riesgo del individuo tales como, por ejemplo, edad, peso, salud general y similares, o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto de esta realización, una composición divulgada en el presente documento se administra a una región de la piel de un individuo mediante inyección.

La vía de administración de una composición de hidrogel a un paciente individual se determinará normalmente en función del efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que esté tratándose. Una composición divulgada en el presente documento puede administrarse por cualquier medio conocido por los expertos habituales en la técnica incluyendo, sin limitación, una jeringa con aguja, una pistola (por ejemplo, una pistola de compresión hidroneumática), un catéter, de manera tópica o mediante implantación quirúrgica directa. La composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede administrarse en una región de la piel tal como, por ejemplo, una región dérmica o una región hipodérmica. Por ejemplo, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse usando agujas con un diámetro de aproximadamente 0,26 mm a aproximadamente 0,4 mm y una longitud que oscila entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 14 mm. Alternativamente, las agujas pueden ser de 21 a 32 G y tener una longitud de

aproximadamente 4 mm a aproximadamente 70 mm. Preferiblemente, la aguja es una aguja de un solo uso. La aguja se puede combinar con una jeringa, un catéter y/o una pistola.

Además, una composición divulgada en el presente documento puede administrarse de una vez, o en una pluralidad de veces. En última instancia, el tiempo empleado seguirá normas asistenciales de calidad. Por ejemplo, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede administrarse de una vez o a lo largo de varias sesiones, espaciándose las sesiones unos pocos días o semanas. Por ejemplo, a un individuo se le puede administrar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 días o cada 1, 2, 3 ó 4 semanas. La administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento a un individuo puede ser mensual o bimensual o administrarse cada 3, 6, 9 ó 12 meses.

Para un procedimiento de reemplazo de los tejidos blandos de mama, la vía de administración puede incluir las vías axilar, periareolar y/o inframamaria. Alternativamente o además, una composición puede administrarse a través de un enfoque subpectoral endoscópico transaxilar. Para un procedimiento de reemplazo de tejidos blandos faciales, la vía de administración puede ser frontal, temporal, cigomática, periocular, mandibular, peribucal o mentoniana. En los procedimientos de incontinencia urinaria, la vía de administración puede incluir las vías transuretral o periuretral. Alternativamente o además, la administración puede suministrarse a través de una vía anterógrada. Las vías comentadas en el presente documento no excluyen el uso de múltiples vías para lograr el efecto clínico deseado.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una región dérmica. Tal como se usa en el presente documento, el término "región dérmica" se refiere a la región de la piel que comprende la unión dermo-epidérmica y la dermis que incluye la dermis superficial (región papilar) y la dermis profunda (región reticular). La piel se compone de tres capas primarias: la epidermis, que proporciona impermeabilización y sirve como barrera a la infección; la dermis, que sirve de ubicación para anejos cutáneos; y la hipodermis (capa adiposa subcutánea). La epidermis no contiene vasos sanguíneos y se nutre de la difusión desde la dermis. Los principales tipos de células que forman la epidermis son los queratinocitos, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel.

La dermis es la capa de piel bajo la epidermis que consiste en tejido conjuntivo y protege al cuerpo del estrés y la tensión. 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. Contiene los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan nutrición y eliminación de desechos de sus propias células, así como también del estrato basal de la epidermis. La dermis se divide estructuralmente en dos áreas: un área superficial adyacente a la epidermis, denominada región papilar, y un área más gruesa y profunda conocida como la región reticular.

La región papilar se compone de tejido conjuntivo areolar suelto. Se nombra así por sus proyecciones en forma de dedos denominadas papilas que se extienden hacia la epidermis. Las papilas proporcionan a la dermis una superficie "irregular" que se entrelaza con la epidermis, lo que refuerza la conexión entre las dos capas de la piel. La región reticular se encuentra profunda en la región papilar y suele ser mucho más gruesa. Se compone de tejido conjuntivo irregular denso, y recibe su nombre de la densa concentración de fibras colágenas, elásticas y reticulares que se entretajan en la totalidad de la misma. Estas fibras proteicas le facilitan a la dermis sus propiedades de resistencia mecánica, extensibilidad y elasticidad. También se ubican 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 de tatuajes se mantiene en la dermis. Las estrías del embarazo también se ubican en la dermis.

La hipodermis se encuentra por debajo de la dermis. Su propósito es unir la región dérmica de la piel a los huesos y músculos subyacentes, así como suministrarle vasos sanguíneos y nervios. Consiste en tejido conjuntivo suelto y elastina. Los principales tipos de células son fibroblastos, macrófagos y adipocitos (la hipodermis contiene el 50% de la grasa corporal). La grasa sirve como amortiguación y aislamiento para el cuerpo.

En un aspecto de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se administra a una región de la piel de un individuo mediante inyección en una región dérmica o una región hipodérmica. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se administra a una región dérmica de un individuo mediante inyección, por ejemplo, en una región de la unión dermo-epidérmica, una región papilar, una región reticular o cualquier combinación de las mismas.

Otros aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, un método para tratar un estado de la piel que comprende la etapa de administrar a un individuo que padece un estado de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición mejora el estado de la piel, tratando de ese modo el estado de la piel. En un aspecto de esta realización, el estado de la piel es deshidratación de la piel y el método comprende la etapa de administrar a un individuo que padece deshidratación de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición rehidrata la piel, tratando de ese modo la deshidratación de la piel. En otro aspecto de esta realización, un método para tratar la falta de elasticidad de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece falta de

elasticidad de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición aumenta la elasticidad de la piel, tratando de ese modo la falta de elasticidad de la piel. En aún otro aspecto de esta realización, un método para tratar la aspereza de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece aspereza de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición disminuye la aspereza de la piel, tratando de ese modo la aspereza de la piel. En aún otro aspecto de esta realización, un método para tratar la falta de tensión de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece falta de tersura de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición hace que la piel sea más tersa, tratando de ese modo la falta de tersura de la piel.

En un aspecto adicional de esta realización, un método para tratar una marca o estría de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece una marca o estría de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición reduce o elimina la marca o estría de la piel, tratando de ese modo una marca o estría de la piel. En otro aspecto de esta realización, un método para tratar la palidez de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece palidez de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición aumenta el tono o la luminosidad de la piel, tratando de ese modo la palidez de la piel. En otro aspecto de esta realización, un método para tratar las arrugas de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece arrugas de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición reduce o elimina las arrugas de la piel, tratando de ese modo las arrugas de la piel. En aún otro aspecto de esta realización, un método para tratar las arrugas de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición hace que la piel sea resistente a las arrugas de la piel, tratando de ese modo las arrugas de la piel.

Los geles de vitamina C/HA conjugados según determinadas realizaciones de la invención han mostrado claras ventajas con respecto al mezclado físico de vitamina C con HA en cuanto al perfil de liberación. Los geles de HA conjugado son lo suficientemente estables en condiciones de liberación *in vitro* simples (sin enzimas involucradas). Se prevé que los geles de vitamina C conjugada muestren una liberación sostenida con ayuda de enzimas. En el caso de geles de AA2G conjugado mediante eterificación, la liberación de vitamina C activa se desencadena por la α -glucosidasa y/o hialuronidasa. En cuanto a geles de Vitagen o AA2P conjugados mediante amidación, la liberación de vitamina C activa se desencadena por la fosfatasa. En el caso de geles de AA2G conjugado, la liberación de vitamina C activa se desencadena mediante hidrólisis y glucosidasa.

En algunas realizaciones, los rellenos dérmicos tienen una biodisponibilidad sostenida. Por ejemplo, se proporcionan rellenos dérmicos que, cuando se introducen en la piel de un ser humano (por ejemplo, por vía intradérmica o por vía subdérmica en un ser humano para la corrección de defectos de los tejidos blandos de vacíos en la cara), liberan ácido ascórbico en el ser humano durante al menos 1 mes y hasta 20 meses o más.

Por ejemplo, para predecir una eficacia sostenida de la vitamina C en coordinación con la duración del relleno, se realiza una estimación del grado conjugado. Esta estimación se basó en la formulación de la conjugación de AA2G con HA mediante eterificación. La formulación es estable en condiciones fisiológicas, pero comienza a liberar ácido ascórbico (AsA) por la α -glucosidasa que está unida a la membrana celular. La liberación de AsA se produce en la superficie de contacto relleno/célula debido al hecho de que la α -glucosidasa está unida a la membrana celular. La liberación adicional de AsA desde HA-AA2G estará acompañada de la degradación de HA para que AA2G esté disponible para los fibroblastos. La liberación de AsA depende, por tanto, del grado de conjugación de AA2G y la duración de HA. Un gel con un grado de conjugación del 5% en moles aproximadamente podría liberar vitamina C activa en un periodo de al menos 1 mes, por ejemplo, entre 3 y 5 meses; un gel con un grado de conjugación del 10% en moles podría liberar vitamina C activa en un periodo de hasta 6-8 meses; un gel con un grado de conjugación del 15% en moles podría liberar vitamina C activa en un periodo de hasta -10 meses; el 30% en moles hasta un año y medio.

Grado de conjugación (% en moles)	AsA disponible total* (mM)	Número calculado (meses)**
3	2,13	2,8
5	3,55	3,1
10	7,10	6,3
15	10,65	9,4
25	17,75	15,7
30	21,13	18,8
* Basado en parámetros de geles: volumen, 0,1cc; concentración, 24 mg/ml. $(0,1 \times 24 \times 3\% \times 1000)/(338 \times 0,1) = 2,13$ (mM)		
** Suposiciones:		
- AsA se libera a una velocidad constante. - La concentración eficaz de AsA es 0,05 mM y se mantiene eficaz > 2 días $2,13 \times 2/(0,05 \times 30) = 2,8$ (meses)		

En una realización de la invención, se proporciona un relleno dérmico que comprende ácido hialurónico reticulado con un epóxido de PEG en estrella y que tiene un derivado de vitamina C (por ejemplo, uno de AA2G (2-glucósido de ácido ascórbico), Vitagen (fosfato de 3-aminopropil-L-fosforilo) y SAP (fosfato de ascorbilo y sodio) conjugados con el ácido hialurónico con un grado de conjugación de entre aproximadamente el 5% en moles y aproximadamente el 40% en moles.

Los métodos para producir este relleno dérmico incluyen la reacción del glicidil éter de pentaeritritol (epóxido de PEG en estrella) con el 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G) en una razón, temperatura de reacción y tiempo de reacción adecuados para lograr una composición que contiene AA2G con los extremos ocupados por epóxidos de 4 brazos (AA2G-epóxidos de 4 brazos), epóxidos de 4 brazos sin reaccionar y AA2G libre. El AA2G con los extremos ocupados por epóxidos de 4 brazos (AA2G-epóxidos de 4 brazos) se conjuga a ácido hialurónico a través del grupo epoxilo. Los epóxidos de 4 brazos sin reaccionar sirven como agente de reticulación para reticular el ácido hialurónico y como agente de conjugación para conjugar adicionalmente el AA2G.

En otra realización de la invención, se proporciona un relleno dérmico que comprende ácido hialurónico reticulado con BDDE y que tiene un derivado de vitamina C (por ejemplo, uno de AA2G (2-glucósido de ácido ascórbico), Vitagen (fosfato de 3-aminopropil-L-ascorbilo) y SAP (fosfato de ascorbilo y sodio) conjugado al ácido hialurónico con un grado de conjugación de entre aproximadamente el 3% en moles y aproximadamente el 15% en moles.

Los métodos para producir este relleno dérmico incluyen hacer reaccionar BDDE con 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G) en una razón, temperatura de reacción y tiempo de reacción adecuados para lograr una composición que contenga AA2G con los extremos ocupados por BDDE (AA2G-BDDE), BDDE sin reaccionar y AA2G libre. El AA2G con los extremos ocupados por BDDE (AA2G-BDDE) se conjuga a ácido hialurónico a través del grupo epoxilo. El BDDE sin reaccionar sirve como agente de reticulación para reticular el ácido hialurónico y como agente de conjugación para conjugar adicionalmente AA2G.

La figura 9 es una tabla que muestra el efecto de la concentración de α -glucosidasa sobre la liberación de AsA a partir de la disolución de AA2G-PBS. La conversión de AA2G en AsA depende de la concentración de α -glucosidasa. AA2G convirtió AsA casi por completo en 15 minutos cuando la concentración de α -glucosidasa es de 6,3 unidades por gramo de gel. Cuando la concentración de α -glucosidasa es de 4,7 unidades por gramo de gel, se necesitaron 30 minutos para convertir completamente AA2G en AsA. Además, la disminución adicional de la concentración de α -glucosidasa dio como resultado una lenta conversión de AA2G en AsA.

La figura 10 muestra una representación de un perfil de liberación de AsA libre a partir de rellenos dérmicos conjugados según la invención (liberación sostenida) (conversión de AA2G en % en moles frente al tiempo de reacción). AA2G se convirtió completamente en AsA en la mezcla AA2G/Juvederm en 40 minutos. Los conjugados HA-AA2G mostraron una dependencia temporal de la conversión de AA2G en AsA.

Las figuras 11A y 11B muestran datos de liberación adicionales para diversos rellenos dérmicos según la invención. Más específicamente, la conversión de AA2G en AsA en geles de HA-AA2G depende de la concentración de α -glucosidasa. La alta concentración de α -glucosidasa dio como resultado una rápida conversión de AA2G en AsA. Para una concentración de α -glucosidasa dada, diferentes formulaciones mostraron diferentes perfiles de AA2G a AsA.

Ejemplos

Ejemplo 1: Conjugación de AA2G a geles de HA reticulado usando BDDE como agente de reticulación

Se hidrataron 400,6 mg de HA de BPM en 1802 mg de NaOH al 1% en peso en una jeringa durante -30 min. Se pusieron 800,7 mg de AA2G en un vial, seguido de 713,7 mg de BDDE y 1416,8 mg de NaOH al 10%. Se permitió que reaccionase la disolución ($\text{pH} > 12$) en un baño de agua a 50°C durante -20 min, antes de añadirla al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla -20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial y en el baño de agua a 50°C durante -2,5 horas. Se añadieron 223,5 mg de HCl 12 M a 9,05 g de PBS, pH 7,4. Después de -2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G. Se cortó en trozos el gel y se le añadió la disolución de HCl-PBS. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante la noche en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de -60 μm y se mezcló -20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de RC de MWCO de 15.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante -185 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C.

Ejemplo 2: Determinación de conjugaciones de AA2G

Se anotó el peso del gel tal como se describe en el ejemplo 1 justo antes de la diálisis y después de la diálisis. Se supuso que el gel era -1 g/ml después de la diálisis. Se detuvo la diálisis en el punto en el que no salía AA2G notable durante > 8 horas en 1 l de PBS. Se midió el AA2G a 260 nm usando un espectrofotómetro UV/V (Nanodrop

2000C, ThermoScientific). Se calculó la curva de calibración de AA2G usando una concentración diferente de AA2G en HA al 2% (A a 260nm = 1,4838 [AA2G (mM)]).

El peso de HA después de la diálisis: el peso inicial de HA x (peso real antes de la diálisis / peso teórico)

El mmol de AA2G después de la diálisis: poner la absorción a 260nm después de la diálisis en la ecuación (A a 260 nm = 1,4838 [AA2G (mM)]).

La conjugación @ de AA2G: (mmol de AA2G/mmol de HA) x100%

El grado de conjugación de AA2G en el gel tal como se describe en el ejemplo 1 es del 14,7% en moles.

Ejemplo 3: Determinación de las propiedades reológicas del gel.

Se usó un reómetro oscilante de placas paralelas (Anton Paar, Physica MCR 301) para medir las propiedades del gel obtenido en el ejemplo 1. El diámetro de la placa usada fue de 25 mm. El espacio entre las placas se fijó en 1 mm. Para cada medición, primero se ejecutó un barrido de frecuencia a una tensión constante, antes del barrido de tensión a una frecuencia fija. Se obtuvo el G' (módulo de almacenamiento) a partir de la curva de barrido de tensión al 1% de tensión. El valor es de 1450 Pa para el gel.

Ejemplo 4: Conjugación de AA2G a geles de HA reticulado usando BDDE como agente de reticulación, con grado de conjugación y propiedades reológicas del gel ajustables.

El procedimiento fue similar al descrito en el ejemplo 1. El grado de conjugación se modifica ajustando el agente de reticulación a las razones molares de HA y AA2G. Se midieron las propiedades del gel tal como se describe en el ejemplo 3. Los detalles son los siguientes:

Se hidrataron 400,8 mg de HA de BPM en 1752,1 mg de NaOH al 1% en una jeringa durante -30 min. Se pusieron 800,3 mg de AA2G en un vial, seguido de 354,1 mg de BDDE y 1402,0 mg de NaOH al 10%. Se permitió que reaccionase la disolución (pH > 12) en un baño de agua a 50°C durante -20 min, antes de añadirla al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla -20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial y en el baño de agua a 50°C durante -2,5 horas. Se añadieron 140,9 mg de HCl 12 M a 9,0053 g de PBS, pH 7,4. Después de -2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G. Se cortó en trozos el gel y se le añadió la disolución de HCl-PBS. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante la noche en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de -60 µm y se mezcló -20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de RC de MWCO de 15.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante -164,5 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. El grado de conjugación es del 13%. El módulo de almacenamiento del gel (G') es de 803 Pa.

Ejemplo 5: Conjugación de AA2G a geles de HA reticulado usando BDDE como agente de reticulación, el grado de conjugación es del 5,3%, G' es ~ 300 Pa.

Se hidrataron 400,3 mg de HA de BPM en 3002,0 mg de NaOH al 1% en una jeringa durante -30 min. Se pusieron 800,5 mg de AA2G en un vial, seguido de 264,3 mg de BDDE y 1100,0 mg de NaOH al 10%. Se permitió que reaccionase la disolución anterior (pH > 12) en un baño de agua a 50°C durante ~20 minutos, antes de añadirla al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla -20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial y en el baño de agua a 50°C durante -2,5 horas. Se añadieron 104,2 mg de HCl 12 M a 8,5128 g de PBS, pH 7,4. Después de -2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G y se le añadió la disolución de HCl-PBS. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante el fin de semana (-55 horas) en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de -60 µm y se mezcló -20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de RC de MWCO de 15.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante -114 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. El grado de conjugación y las propiedades reológicas del gel se miden en un procedimiento tal como se describe en los ejemplos 2 y 3. El grado de conjugación es del 5,3%. El módulo de almacenamiento del gel es de -300 Pa.

Ejemplo 6: Conjugación de AA2G a geles de HA reticulado usando epóxido de PEG en estrella como agente de reticulación, el grado de conjugación es del 29,4%, G' es de ~ 235 Pa.

Se hidrataron 200,4 mg de HA de BPM en 2000 mg de NaOH al 1% en una jeringa durante ~30 min. Se pusieron 400 mg de AA2G en un vial, seguido de 312,7 mg de epóxido de PEG en estrella y 1026,5 mg de NaOH al 10%. Se permitió que reaccionase la disolución en un baño de agua a 50°C durante ~20 minutos, antes de añadirla al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla ~20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial y en el baño de agua a 50°C durante ~2,5 horas. Se añadieron

187,4 mg de HCl 12 M a 3,034 g de PBS, pH 7,4. Después de ~2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G y se le añadió la disolución de HCl-PBS. Se permitió que el gel se neutralizase y se hinchase durante el fin de semana (~68 horas) en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de ~60 μm y se mezcló ~20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de RC de MWCO de 15.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante ~95 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. El grado de conjugación y las propiedades reológicas del gel se miden en un procedimiento tal como se describe en los ejemplos 2 y 3. El grado de conjugación es del 29,4%. El módulo de almacenamiento del gel es de ~ 235 Pa.

Ejemplo 7: Conjugación de AA2G a geles de HA reticulado usando epóxido de PEG en estrella como agente de reticulación, el grado de conjugación es del 27,8%, G' es de ~ 363 Pa.

Se hidrataron 200,3 mg de HA de BPM en 2000 mg de NaOH al 1% en una jeringa durante ~30 min. Se pusieron 400,2 mg de AA2G en un vial, seguido de 313,4 mg de epóxido de PEG en estrella y 1022,6 mg de NaOH al 10%. Se añadió la disolución al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla ~20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial y en el baño de agua a 50°C durante ~2,5 horas. Se añadieron 196,5 mg de HCl 12 M a 3,016 g de PBS, pH 7,4. Después de ~2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G y se le añadió la disolución de HCl-PBS. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante la noche (~24 horas) en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de ~60 μm y se mezcló ~20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de RC de MWCO de 15.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante ~98,5 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. El grado de conjugación y las propiedades reológicas del gel se miden en un procedimiento tal como se describe en los ejemplos 2 y 3. El grado de conjugación es del 27,8%. El módulo de almacenamiento del gel es de ~ 363 Pa.

Ejemplo 8: Conjugación de AA2G a geles de HA de APM reticulado usando BDDE como agente de reticulación, el grado de conjugación es del 9,8% en moles, G' es de ~ 238 Pa.

Se hidrataron 400,3 mg de HA de APM en 2501,3 mg de NaOH al 4% en peso en una jeringa durante 30 min. Se pusieron 1200 mg de AA2G en un vial, seguido de 304,7 mg de BDDE y 1178,6 mg de NaOH al 16% en peso. Se permitió que reaccionase la disolución (pH > 12) en un baño de agua a 50°C durante ~20 minutos y se transfirió a una jeringa de 20 cc, antes de añadirla al HA hidratado. Después de la adición, se mezcló la mezcla ~20 veces haciéndola pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso la pasta mezclada en un vial de 20 cc y en un baño de agua a 50°C durante ~2,5 horas. Después de ~2,5 horas, se formó el gel de HA-AA2G. Luego se añadieron 226,6 mg de HCl 12 M a 8492,2 mg de PBS 10X, pH 7,4 para obtener una disolución de HCl-PBS y se añadió la disolución de HCl-PBS para neutralizar e hinchar el gel. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante 48 horas en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de ~60 μm y se mezcló ~20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de CE de MWCO de 20.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante 114 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. El grado de conjugación y las propiedades reológicas del gel se miden en un procedimiento tal como se describe en los ejemplos 2 y 3. El grado de conjugación es del 5,3%. El módulo de almacenamiento del gel es de ~ 300 Pa.

Ejemplo 9: Conjugación de Vitagen con geles HA de BPM reticulado usando BDDE como agente de reticulación, el grado de conjugación es del 15% en moles, G' es de ~ 365 Pa.

Se hidrataron 398,2 mg de HA de BPM en 1753,24 mg de NaOH al 1% en peso en una jeringa durante ~40 minutos. Se añadió BDDE (311,7 mg) al HA hinchado y se dejó que el HA se hinchase durante otros 80 min. Se hizo reaccionar previamente la mezcla de HA/BDDE hinchada a 50°C durante 20 min. Se disolvieron por separado 801,9 mg de Vitagen en 1459,7 mg de NaOH al 10% en peso y se mezclaron con HA que se hizo reaccionar previamente con BDDE. La mezcla continuó reaccionando a 50°C durante otras 2,5 horas. Después de ~2,5 horas, se formó el gel de HA-Vitagen. Luego se añadieron 195 mg de HCl 12 M a 9004,0 mg de PBS 10X, pH 7,4 para obtener una disolución de HCl-PBS y se añadió la disolución de HCl-PBS para neutralizar e hinchar el gel. Se permitió que se neutralizase el gel y se hinchase durante 48 horas en un agitador orbital. Se dimensionó el gel a través de un tamiz de ~60 μm y se mezcló ~20 veces haciéndolo pasar de un lado a otro entre 2 jeringas. Se puso el gel en una bolsa de diálisis de CE de MWCO de 20.000 y se dializó en tampón PBS, pH 7,4. La diálisis se prolongó durante ~120 horas, con un cambio frecuente de tampón PBS. Después de la diálisis, se puso el gel en una jeringa y se almacenó en una nevera a 4°C. Las propiedades reológicas del gel se midieron en un procedimiento tal como se describe en el ejemplo 3. El grado de conjugación se calcula como $\pm 15\%$ en moles por balance de masas. El módulo de almacenamiento del gel es de ~ 365 Pa.

Ejemplo 10: Conjugación de Vitagen a HA lineal mediante química de amidación

Se hidrataron 200,3 mg de HA de APM en 10 ml de agua en una jeringa de 60 cc. Se disolvieron 500 mg de Vitagen en 0,5 ml de agua y se neutralizó la disolución hasta pH 4,8. Se disolvieron por separado 197,7 mg de EDC y

149 mg de NHS en 6 ml de agua. Se añadieron las disoluciones a otra jeringa de 60 cc que contenía 23,5 ml de agua. Se mezclaron las dos jeringas 20 veces haciéndolas de un lado a otro entre ellas. Se almacenaron las mezclas en una jeringa y se sumergieron en un baño a 37°C durante 4 horas. Finalmente se dializaron las disoluciones frente al tampón PBS (pH 7,4) hasta que no se observó ninguna cantidad perceptible de Vitagen. Se determinó el grado de conjugación mediante un método similar al descrito en el ejemplo 3. El grado de conjugación es de aproximadamente el 10% en moles.

Ejemplo 11: Conjugaciones de AA2P a geles de HA reticulado

Se hidrataron 200,4 mg de HA de BPM en 1000 mg de tampón MES 5.2 en una jeringa durante 30 min. Se ponen 292 mg de AA2P en un vial, seguido de 300 mg de amina de PEG en estrella añadida. Se permite que reaccione la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Se hidrató el gel con tampón PBS y se dializó frente a tampón PBS para retirar el AA2P sin reaccionar. Se caracterizó el gel final tal como se describe en los ejemplos 2 y 3 para determinar el grado de conjugación y las propiedades reológicas del gel. El grado de conjugación es de aproximadamente el 20% en moles. El módulo de almacenamiento (G') es de aproximadamente 500 Pa.

Ejemplo 12: Formulación de un producto de relleno dérmico de HA/BDDE con AA2G

A cualquiera de los geles descritos en los ejemplos anteriores, después de la diálisis, puede añadirse una cantidad adecuada de gel de HA libre al gel para mejorar o modificar la cohesividad y/o la inyectabilidad del gel. Por ejemplo, las fibras de HA libres se hinchan en una disolución tampón de fosfato, para obtener un gel viscoelástico homogéneo (gel de HA "libre"). Este gel no reticulado se añade, antes de la etapa de diálisis, al gel reticulado de HA/BDDE obtenido en el ejemplo 1 (por ejemplo, para obtener una composición que tiene entre aproximadamente el 1% y aproximadamente 5%, p/p de HA libre). El gel resultante se llena luego en jeringas estériles Ready-to-Fill y se esterilizan en autoclave a temperaturas y presiones suficientes para la esterilización durante al menos aproximadamente 1 minuto. Después de la esterilización en autoclave, se envasa el producto de HA-AA2G final y se distribuye a los médicos para usarlo como relleno dérmico.

Ejemplo 13: Formulación del relleno dérmico de HA-AA2G que incluye lidocaína

Se sigue el procedimiento del ejemplo 12, pero después de la etapa de diálisis y antes de la adición de gel de HA libre, se añade clorhidrato de lidocaína (lidocaína HCl) a la mezcla. El (lidocaína HCl) en forma de polvo puede solubilizarse primero en WFI y filtrar a través de un filtro de 0,2 µm. Se añade una disolución diluida de NaOH al gel de HA-AA2G cohesivo para alcanzar un pH ligeramente básico (por ejemplo, un pH de entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 8). Se añade luego la disolución de lidocaína HCl al gel ligeramente básico para alcanzar una concentración final deseada, por ejemplo, una concentración de aproximadamente el 0,3% (p/p). El pH resultante de la mezcla de HA-AA2G/lidocaína es entonces de aproximadamente 7 y la concentración de HA es de aproximadamente 24 mg/ml. Se realiza mezclado mecánico para obtener una homogeneidad adecuada en un reactor convencional equipado con un mecanismo de mezclador adecuado.

Para concluir, debe entenderse que aunque se han descrito aspectos de la presente memoria descriptiva con referencia a las diversas realizaciones, un experto en la técnica apreciará fácilmente que los ejemplos específicos divulgados son solo ilustrativos de los principios del contenido divulgado en el presente documento. Por tanto, debe entenderse que el contenido divulgado no se limita en modo alguno a una metodología, un protocolo y/o reactivo particulares, etc., descritos en el presente documento. Como tal, los expertos en la técnica podrían realizar numerosas y diversas modificaciones o pueden realizarse cambios o configuraciones alternativas del contenido divulgado según las enseñanzas del presente documento. Por último, la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que está definido únicamente por las reivindicaciones. Además, se pretende que todo el contenido que se halla en la descripción anterior o mostrado en los dibujos adjuntos se interprete como ilustrativo solamente y no limitativo. Por consiguiente, la presente invención no se limita precisamente a lo que se muestra y describe.

Determinadas realizaciones de esta invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones en estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica al leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la descrita específicamente en el presente documento. En consecuencia, esta invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes del contenido citado en las reivindicaciones adjuntas según lo permitido por la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.

Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativas de la invención divulgada en el presente documento no deben interpretarse como limitaciones. Puede hacerse referencia a o reivindicarse cada miembro del grupo individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en

el presente documento. Se prevé que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse en o eliminarse de un grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, por lo que cumple con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

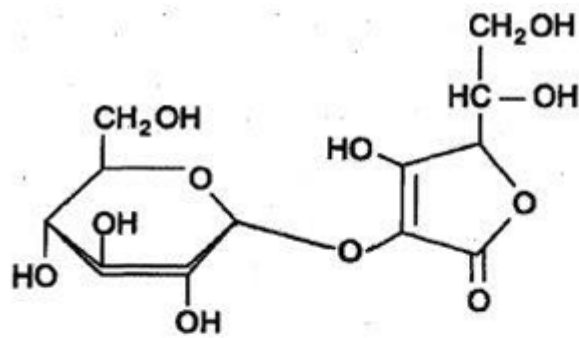
A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como el peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse como modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” significa que el elemento, parámetro o término así calificado abarca un intervalo de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor del elemento, parámetro o término establecido. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que la presente invención pretenda obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de cifras significativas notificadas y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se notifican con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene intrínsecamente determinados errores que resultan necesariamente de la desviación estándar hallada en sus mediciones de prueba respectivas.

Los términos “un(o)”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse de modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o esté claramente contradicho por el contexto. La mención de intervalos de valores en el presente documento tiene la intención de servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera mencionado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende simplemente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada por lo demás. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicador de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones específicas divulgadas en el presente documento pueden limitarse adicionalmente en las reivindicaciones usando el lenguaje que consiste en o que consiste esencialmente en. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea según se presentó o añadido por modificación, el término de transición “que consiste en” excluye cualquier elemento, etapa o componente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición “que consiste esencialmente en” limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s). Las realizaciones de la invención así reivindicadas se describen intrínseca o expresamente y se habilitan en el presente documento.

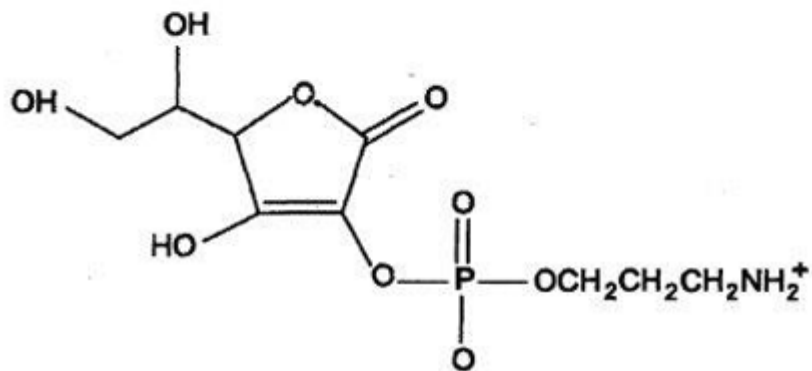
REIVINDICACIONES

1. Relleno dérmico inyectable que comprende:
ácido hialurónico; y
vitamina C o un derivado de vitamina C conjugado covalentemente al ácido hialurónico;
en el que el grado de conjugación está entre el 3% en moles y el 40% en moles; y
en el que el derivado de vitamina C conjugado se convierte en vitamina C *in vivo* mediante escisión enzimática.
2. Relleno dérmico según la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico se reticula con glicidil éter de pentaeritritol (epóxido de PEG en estrella), (3-aminopropil) éter de pentaeritritol (amina de PEG en estrella) o diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE).
3. Relleno dérmico según la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico se reticula con BDDE y el grado de conjugación está entre el 3% en moles y el 15% en moles.
4. Relleno dérmico según la reivindicación 1, en el que el derivado de vitamina C es 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G).
5. Relleno dérmico según la reivindicación 1, en el que el derivado de vitamina C es fosfato de ascorbilo y 3-aminopropilo (Vitagen).
6. Relleno dérmico según la reivindicación 1, en el que el derivado de vitamina C es fosfato de ascorbilo y sodio (AA2P).
7. Método para producir un relleno dérmico que comprende las etapas de:
proporcionar ácido hialurónico;
hacer reaccionar un agente de reticulación con un derivado de vitamina C;
añadir el agente de reticulación que ha reaccionado y el derivado de vitamina C al ácido hialurónico para formar una composición de ácido hialurónico reticulado que comprende vitamina C conjugada covalentemente; y
homogeneizar y neutralizar la composición de ácido hialurónico reticulado para obtener un gel inyectable con un grado de conjugación de entre el 3% en moles y el 40% en moles;
en el que el derivado de vitamina C conjugada se convierte en vitamina C *in vivo* mediante escisión enzimática.
8. Método según la reivindicación 7, en el que la etapa de reacción comprende hacer reaccionar previamente el derivado de vitamina C con el agente de reticulación para producir una composición que contiene un derivado de vitamina C con los extremos ocupados por el agente de reticulación, el agente de reticulación sin reaccionar y el derivado de vitamina C libre.
9. Método según la reivindicación 8, en el que el agente de reticulación es BDDE o epóxido de 4 brazos, y el derivado de vitamina C es AA2G, Vitagen o AA2P.
10. Método según la reivindicación 7, en el que el agente de reticulación es epóxido de PEG en estrella o amina de PEG en estrella.
11. Método según la reivindicación 7, en el que el derivado de vitamina C es AA2G.
12. Método según la reivindicación 7, en el que el derivado de vitamina C es Vitagen.
13. Método según la reivindicación 7, en el que el derivado de vitamina C es AA2P.
14. Relleno dérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento terapéutico de un estado de la piel.
15. Método cosmético, no terapéutico para tratar un estado de la piel usando un relleno dérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.



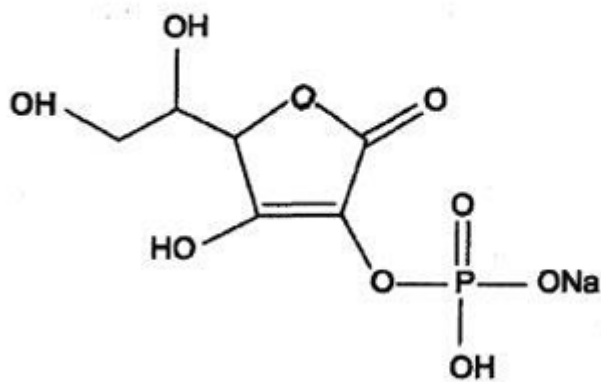
AA2G, (2-glucósido de ácido L-ascórbico)

FIG. 1



Vitagen, (fosfato de ascorbilo y 3-aminopropilo)

FIG. 2



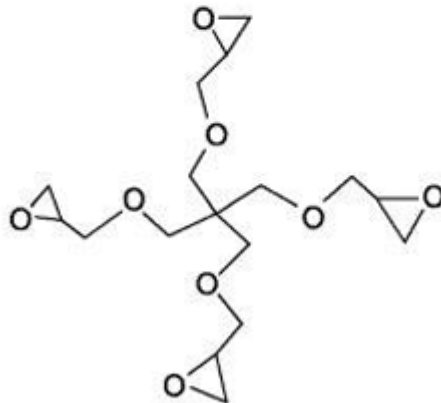
AA2P, (fosfato de ascorbilo y sodio)

FIG. 3



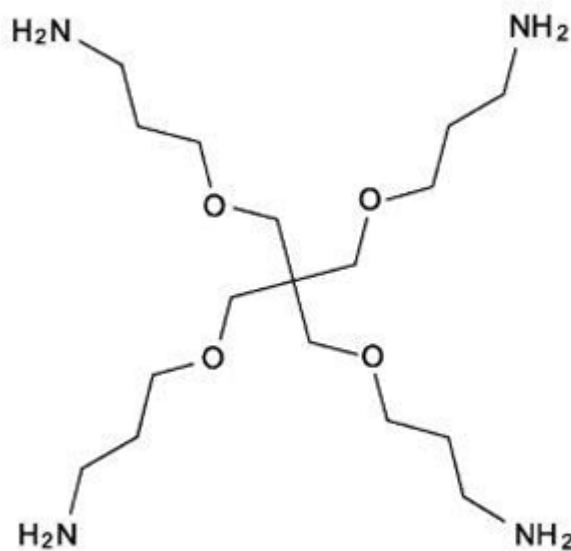
BDDE, diglicidil éter de 1,4-butanodiol

FIG. 4



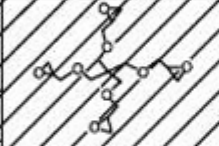
epóxido de PEG en estrella, glicidil éter de pentaeritritol

FIG. 5



amina de PEG en estrella, (3-aminopropil) éter de pentaeritritol

FIG. 6

ID Muestra	Agente de reticulación	Grado de conjugación (HA-AA2G, % en moles)	G' (Pa)
	 BDDE	12	69
		9.78	291
		10.47	377
		12.44	1160
	 Epóxido de PEG de brazos de estrella	32.26	132
		31.25	263
		20.48	421
		31.87	1160

Blando
↓
Duro
Blando
↓
Duro

HA-AA2G/Epoxilo: Resultados de la síntesis del gel

FIG. 7

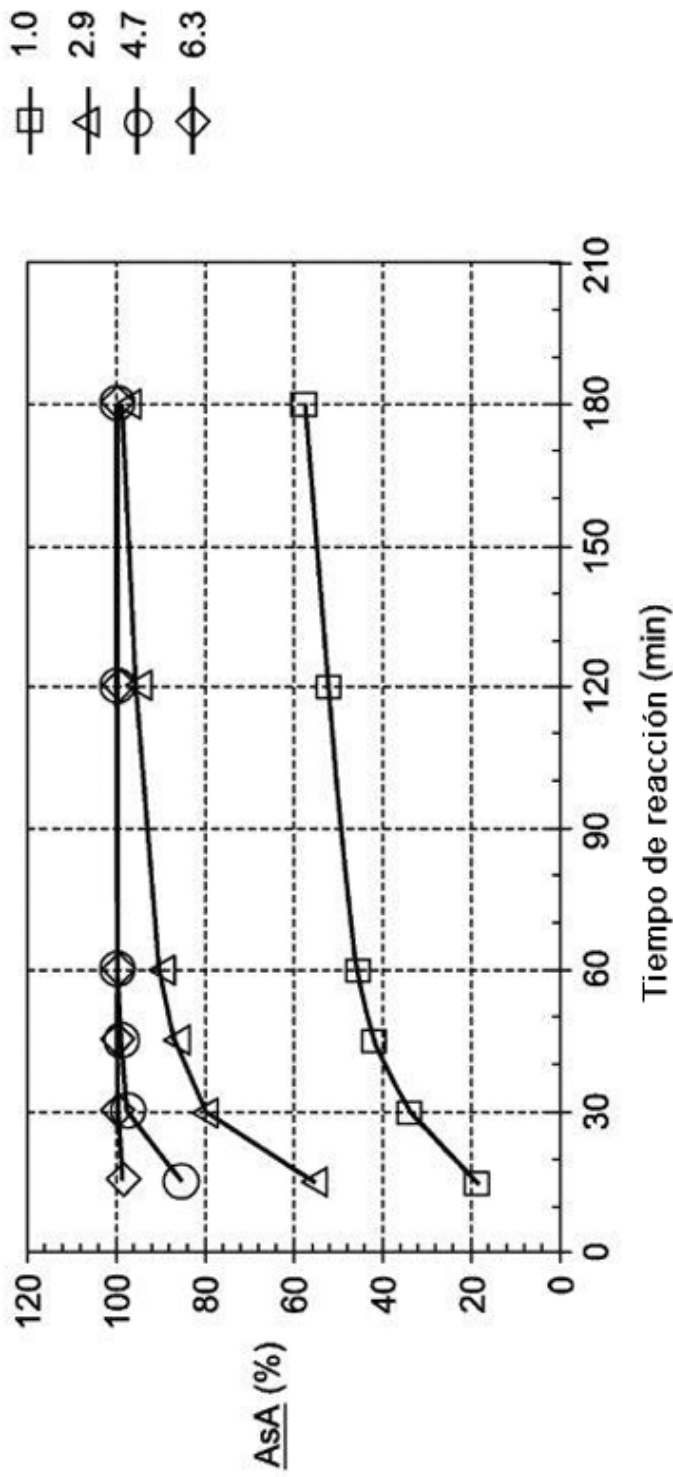
Grado de conjugación (HA-AA2G, % en moles)	Conc. de gel (mg/ml)	G' (Pa)
8.0	25	42
12.0	17	69
11.6	24	113
12.6	24	237
9.8	17	291
10.5	17	377
8.5	26	700
13.0	22	1010
11.9	23	1260

Blando
Blando medio
Duro

HA-AA2G (BDDE)

FIG. 8

Efecto de la conc. de α -glucosidasa sobre la liberación de AsA desde la disolución AA2G-PBS

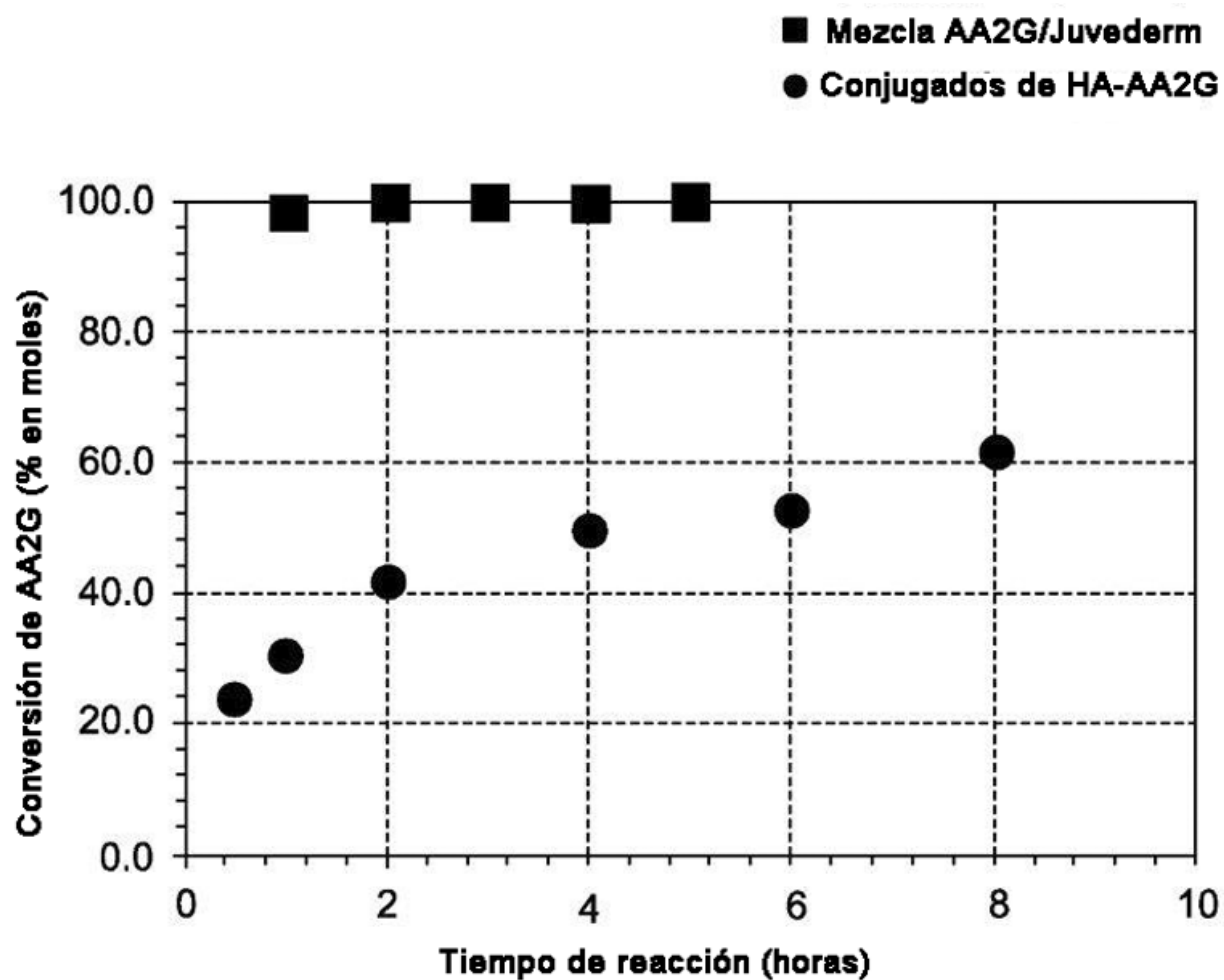


Establecido un método enzimático de α -glucosidasa para escindir de manera eficaz AA2G a AsA

- Conversión rápida
- La conversión de AA2G depende de la conc. de enzima - se alcanza un 100% de conversión en pocos min a mayor conc. de enzima
- La reacción sigue una cinética de primer orden

$$C = C_0 (1 - e^{-kt})$$

FIG. 9



- AA2G convertido en AsA de manera instantánea en mezcla física de HA-AA2G
- Conjugado de HA-AA2G mostró conversión sostenida en AsA

FIG. 10

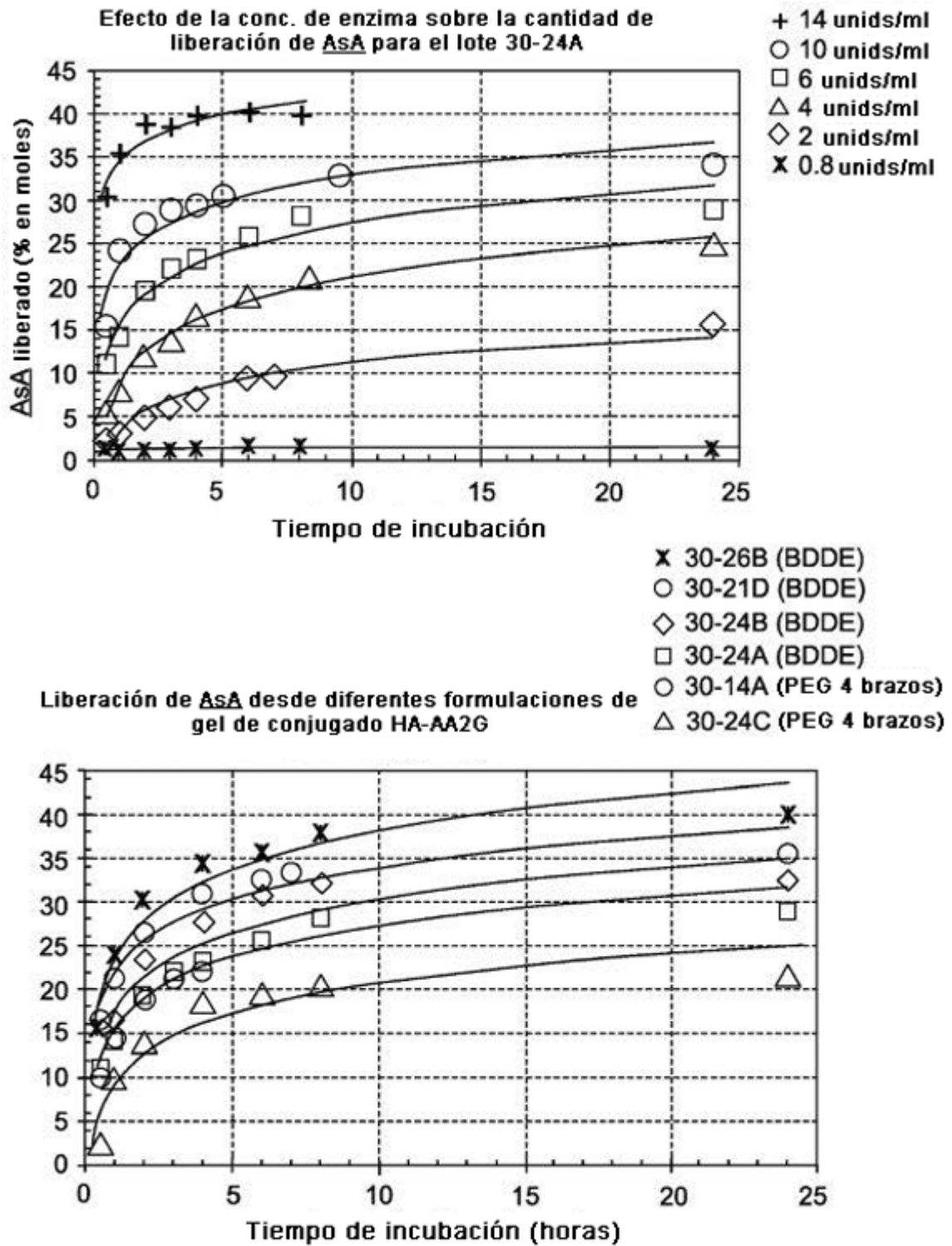


FIG. 11A

Agente de reticulación	Grado de conjugación (moles de AsA/moles de AA2G)%
BDDE	9.78
BDDE	10.04
BDDE	10.49
BDDE	13.76
PEG en estrella	19.30
PEG en estrella	31.87

Para la misma formulación, la cantidad liberada aumenta con el aumento de la concentración de enzima.

FIG. 11B