

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 558**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/20** (2006.01)

**A61L 27/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2014 PCT/IB2014/001959**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2014 E 14789369 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3200838**

54 Título: **Composiciones de hidrogel estables que incluyen aditivos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2020**

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

72 Inventor/es:  
**GOUSSE, CECILE;  
PIERRE, SEBASTIEN y  
LEBRETON, PIERRE**

74 Agente/Representante:  
**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 761 558 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 hidrogel estables que incluyen aditivos

5 **Antecedentes**

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

El hialuronano, también conocido como ácido hialurónico ("HA"), es un glicosaminoglicano no sulfatado que se distribuye ampliamente por todo el cuerpo humano en los tejidos conjuntivo, epitelial y nervioso. 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 luz ultravioleta, por ejemplo, del sol, provoca que las células dérmicas disminuyan su producción de hialuronano así como aumenten su tasa de 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, se reduce la cantidad y la calidad de hialuronano en la piel. Estos cambios conducen a la sequedad y el arrugamiento de la piel.

Los materiales de relleno dérmico son útiles en el tratamiento de un estado de tejidos blandos y en otras terapias de la piel porque los materiales de relleno pueden reemplazar los polímeros de matriz endógenos perdidos, o potenciar/facilitar la función de los polímeros de matriz existentes, con el fin de tratar estos estados de la piel. En el pasado, se han usado tales composiciones en aplicaciones cosméticas para rellenar arrugas, líneas, pliegues, cicatrices y para potenciar el tejido dérmico, tal como, por ejemplo, para rellenar labios finos, o rellenar ojos hundidos o mejillas poco profundas. Un polímero de matriz común usado en composiciones de material de relleno dérmico es el hialuronano. Dado 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.

Originalmente, las composiciones que comprenden hialuronano se elaboraban a partir de polímeros que se producen de manera natural, los cuales existen en un estado no reticulado. A pesar de mostrar excelente biocompatibilidad y afinidad por las moléculas de agua, el hialuronano que se produce de manera natural muestra malas propiedades biomecánicas como material de relleno dérmico. Una razón 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. Esta eliminación *in vivo* se logra principalmente mediante la rápida degradación de los polímeros, principalmente la degradación enzimática por medio de hialuronidasa y la degradación química por medio de radicales libres. Por tanto, mientras todavía esté en uso comercial, las composiciones que comprenden polímeros de hialuronano no reticulados tienden a degradarse en el plazo de unos pocos días después de su administración y, por tanto, requieren una reinyección bastante frecuente para mantener su efecto de mejora de la piel.

Para minimizar el efecto de estas rutas de degradación *in vivo*, los polímeros de matriz se reticulan entre sí para formar un hidrogel estabilizado. Debido a que los hidrogeles que comprenden polímeros de matriz reticulados son una sustancia más sólida, los materiales de relleno dérmico que comprenden tales hidrogeles permanecen en su lugar en el sitio del implante por más tiempo. Además, estos hidrogeles son más adecuados como material de relleno dérmico porque su naturaleza más sólida mejora las propiedades mecánicas del material de relleno, permitiendo al material de relleno elevar y rellenar una región de la piel. Los polímeros de hialuronano se reticulan normalmente con un agente de reticulación para formar enlaces covalentes entre 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.

Los materiales de relleno dérmico actuales pueden asociarse con una variedad de efectos secundarios. Por ejemplo, la administración de un material de relleno dérmico a un individuo se realiza normalmente usando una jeringa o una aguja. Tal administración puede dar como resultado uno o más efectos secundarios no deseados, tales como, por ejemplo, dolor y malestar para el individuo, sangrado en y debajo el sitio de administración, y picazón, inflamación e irritación en la proximidad del sitio de administración durante y después de la administración del material de relleno dérmico. Los materiales de relleno dérmico divulgados en la presente memoria descriptiva abordan estos y otros efectos secundarios no deseados proporcionando composiciones de hidrogel que comprenden agentes que reducen, escalonan o previenen uno o más de estos efectos secundarios.

De manera adicional, una formulación de material de relleno dérmico debe ser capaz de resistir la esterilización, que es un requisito riguroso antes de que el producto pueda venderse (el producto debe ser estéril). La esterilización puede llevarse a cabo mediante esterilización por vapor, filtración, microfiltración, radiación gamma, luz ETO o mediante una combinación de estos métodos. Se sabe que un material de relleno dérmico puede esterilizarse por vapor (en autoclave) sin degradación sustancial de las propiedades físicas, pero cuando una formulación de material de relleno dérmico contiene un componente lábil adicional (tal como un antioxidante, agente antipigmentación, un agente anticelulítico, un agente anticicatrizante, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un agente antiirritante, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un agente antihemorrágico similar a un agente hemostático o un agente antifibrinolítico, un agente descamante, un agente tensor, un agente antiacné, un agente de pigmentación, un agente antipigmentación o un agente hidratante), la formulación de material de relleno dérmico completa o al menos el agente (lábil al calor) adicional se esteriliza tradicionalmente mediante un tratamiento no térmico, tal como mediante un método de esterilización por filtración. Por tanto, un producto de material de relleno dérmico conocido (REVITACARE® Bio-Revitalisation, REVITACARE® Laboratory, Saint-Ouen-l'Aumône, Francia) se comercializa en dos viales o recipientes por separado, un vial que contiene HA (que se esteriliza en autoclave) y el segundo vial que contiene cualquier componente adicional (el contenido del segundo vial se esteriliza por filtración). Otro producto de material de relleno dérmico conocido, NCTF® 135HA (Laboratoires Filorga, París, Francia), se comercializa en un único recipiente que alberga tanto el hialuronano como cualquier componente adicional, habiéndose esterilizado todos por microfiltración. Los materiales de relleno dérmico divulgados en la presente memoria descriptiva abordan este problema desarrollando materiales de relleno dérmico que se esterilizan completamente mediante un tratamiento térmico, es decir, en algunas realizaciones de esta invención, ninguno de los componentes se esteriliza únicamente usando un tratamiento no térmico tal como, por ejemplo, filtración.

El documento US 2011/171310 A1 describe una composición de material de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero a base de HA reticulado y al menos un antioxidante fenólico.

## Sumario

La presente memoria descriptiva proporciona materiales de relleno dérmico nuevos tal como se define en las reivindicaciones que son útiles para el tratamiento de estados de la piel que permanecen estables después de un tratamiento térmico usado para esterilizar las composiciones. Un aspecto de los materiales de relleno dérmico divulgados, y una distinción significativa sobre los materiales de relleno dérmico conocidos, es que los materiales de relleno dérmico divulgados en el presente documento se preparan: (1) mezclando polímeros de glicosaminoglicano y el/los agente(s) adicional(es) divulgado(s) en el presente documento, y después; (2) sometiendo a tratamiento térmico la composición de material de relleno dérmico hasta al menos 100°C (sin esterilización por filtración de ningún componente); (3) en los que tal tratamiento mantiene las propiedades deseadas de las composiciones de hidrogel. En algunas realizaciones, las composiciones de hidrogel divulgadas no muestran ninguna degradación significativa tal como se muestra mediante pruebas de esterilización en autoclave previas y posteriores. En algunas realizaciones, las composiciones de hidrogel divulgadas son sustancialmente estables al calor tal como se determina mediante la retención de una o más de las siguientes características después de la esterilización: claridad (transparencia y translucencia), homogeneidad, fuerza de extrusión, cohesividad, concentración de hialuronano, concentración del/de los agente(s), osmolaridad, pH u otras características reológicas deseadas para el hidrogel antes del tratamiento térmico.

Las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento también pueden mostrar una mayor estabilidad que una composición de hidrogel sin el constituyente adicional. Además, el componente adicional puede ser hidrófilo y proporciona protección a los polímeros de glicosaminoglicano frente a la degradación durante la esterilización por vapor y/o después de la administración de la formulación de material de relleno dérmico a un paciente. Sin querer limitarse a la teoría, la incorporación de un componente adicional en la formulación de material de relleno dérmico puede inhibir la eliminación de radicales libre en el sitio de inyección/implante, prolongando de ese modo la duración del material de relleno dérmico después de su administración al paciente.

Por tanto, la presente memoria descriptiva proporciona una composición de hidrogel que comprende un polímero a base de ácido hialurónico y al menos un antioxidante fenólico, en la que el antioxidante es un derivado glicosilado soluble en agua de un antioxidante no soluble en agua.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan un método de preparación de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, comprendiendo el método (a) mezclar el polímero a base de ácido hialurónico y al menos un antioxidante fenólico, siendo el antioxidante un derivado glicosilado soluble en agua de un antioxidante no soluble en agua; y (b) someter a tratamiento térmico la mezcla, en el que el tratamiento térmico mantiene las propiedades de hidrogel deseadas divulgadas en el presente documento.

En algunas realizaciones, se proporciona una composición de hidrogel que comprende un polímero a base de ácido hialurónico y al menos un antioxidante tal como se define en la reivindicación 1, en la que la composición de hidrogel se esteriliza mediante tratamiento térmico y/o tratamiento por presión, por ejemplo, mediante esterilización en autoclave, por ejemplo, se esteriliza en un procedimiento que comprende un tratamiento térmico de al menos 100°C. Ventajosamente, la composición esterilizada por calor es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante

hasta al menos aproximadamente 3 meses, por ejemplo, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 24 meses, o al menos aproximadamente 36 meses.

5 El antioxidante es soluble en agua, y es el derivado glucosilado de un antioxidante no soluble en agua. Por ejemplo, el antioxidante es uno de un ácido cafeico glucosilado, un galato de epicatequina glucosilado o un galato de epigallocatequina glucosilado.

10 En algunas realizaciones, el agente fenólico se incorpora directamente en un gel a base de ácido hialurónico, por ejemplo, un gel a base de ácido hialurónico reticulado. En estas realizaciones, tal incorporación directa de agentes antioxidantes aumenta la resistencia de la composición de gel frente al estrés oxidativo, tales como radicales libres. Normalmente, en una prueba de degradación por radicales libres en la que las composiciones de gel están expuestas a peróxido de hidrógeno y la viscosidad compleja o el módulo elástico de las composiciones se siguen mediante reología de oscilación, la incorporación de agentes antioxidantes aumenta el tiempo requerido hasta que las propiedades viscoelásticas caen hasta un nivel determinado, o caen en un porcentaje dado. Normalmente,  $T_{30}$ , el tiempo requerido para perder el 70% del módulo elástico o la viscosidad compleja iniciales se usa para clasificar las formulaciones. En algunas realizaciones, la composición de HA que comprende HA reticulado y el antioxidante proporciona al menos aproximadamente un aumento del 25% para  $T_{30}$ , preferiblemente al menos aproximadamente un aumento del 50% para  $T_{30}$ , e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente un aumento del 100% para  $T_{30}$ .

20 En algunas realizaciones, las propiedades del eliminador de radicales libres del gel obtenido según la presente invención mostraron una mejora en la estabilidad de la formulación cuando se comparó con un gel sin el aditivo.

25 En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente anestésico, por ejemplo, lidocaína o un agente similar, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% (p/p) a aproximadamente el 1,0% (p/p) de la composición total. En algunas realizaciones, la lidocaína está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,3% p/p. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente antioxidante, por ejemplo, manitol, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01% (p/p) a aproximadamente el 5% (p/p) de la composición total. En algunas realizaciones, el polímero a base de ácido hialurónico está presente a una concentración de aproximadamente 5 mg/g a aproximadamente 40 mg/g, y comprende un polímero de hialuronano de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio de más de 300.000 Da y menos de aproximadamente 800.000 Da, por ejemplo, un peso molecular medio de más de 2.000.000 Da y menos de aproximadamente 5.000.000 Da. En algunas realizaciones, el polímero a base de ácido hialurónico comprende tanto hialuronano de alto peso molecular como hialuronano de bajo peso molecular, en el que el hialuronano de alto peso molecular tiene un peso molecular de más de 2.000.000 Da y en el que el hialuronano de bajo peso molecular tiene un peso molecular de menos de 1.000.000 Da.

### Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran el efecto de un envejecimiento acelerado/degradación acelerada a 45°C durante 60 días sobre el módulo elástico  $G'$  del mismo gel con y sin Inoveol® CAFA al 0,5% (p/p).

45 La figura 2 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran el efecto de un envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días sobre el módulo viscoso  $G''$  del mismo gel con y sin Inoveol® CAFA al 0,5% (p/p).

50 La figura 3 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran el efecto de un envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días sobre la tangente de delta ( $\tan \delta$ ) del mismo gel con y sin Inoveol® CAFA al 0,5% (p/p).

La figura 4 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran que la degradación de un gel que contiene el 0,5% (p/p) de Inoveol® CAFA, tras su disminución de viscosidad a lo largo del tiempo en presencia de peróxido de hidrógeno, es más lenta cuando se compara con el mismo gel sin Inoveol® CAFA.

55 La figura 5 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran que el gel que contiene Inoveol® CAFA es todavía más estable con respecto a la degradación por radicales libres (razón de 1,5) después de 60 días de envejecimiento acelerado a 45°C.

60 La figura 6 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran el efecto de un envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días sobre el módulo elástico  $G'$  del mismo gel con y sin Inoveol® EGCG al 0,5% (p/p).

La figura 7 es un gráfico que ilustra además el efecto de un envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días sobre el módulo viscoso  $G''$  del mismo gel con y sin Inoveol® EGCG al 0,5% (p/p).

65 La figura 8 es un gráfico que ilustra además el efecto de un envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días sobre la tangente de delta ( $\tan \delta$ ) del mismo gel con y sin Inoveol® EGCG al 0,5% (p/p).

La figura 9 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran el efecto de Inoveol-EGCG sobre la degradación oxidativa de la matriz del gel a base de HA usando peróxido de hidrógeno. El valor de la pendiente caracteriza la velocidad de degradación por radicales libres y muestra el beneficio de añadir Inoveol ® EGCG al 0,5% (p/p).

La figura 10 es un gráfico que ilustra datos experimentales obtenidos que demuestran que el gel que contiene Inoveol ® EGCG al 0,5% (p/p) es más estable con respecto a la degradación por radicales libres (razón de 2,0) que el control, incluso habiéndose sometido ambos geles a envejecimiento acelerado a 45°C durante 60 días antes de la degradación.

### Descripción detallada

La presente invención proporciona una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero de ácido hialurónico" es sinónimo de "polímero de HA", "polímero de hialuronano" y "polímero de hialuronato", y se refiere a un polímero de glicosaminoglicano no sulfatado aniónico que comprende unidades de disacárido, las cuales incluyen monómeros de ácido D-glucurónico y D-N-acetilglucosamina, unidos por medio de enlaces glicosídicos  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ -1,3 alternos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los polímeros de hialuronano pueden purificarse a partir de fuentes animales y no animales. Los polímeros de hialuronano pueden oscilar en tamaño desde aproximadamente 5.000 Da hasta 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 de hialuronano farmacéuticamente aceptables incluyen hialuronano de sodio, hialuronano de potasio, hialuronano de magnesio, hialuronano de calcio, y combinaciones de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "reticulado" se refiere a los enlaces intermoleculares que unen las moléculas de polímero individuales, o cadenas monoméricas, en una estructura más estable como un gel. Como tal, un polímero de ácido hialurónico reticulado tiene al menos un enlace intermolecular que une al menos una molécula de polímero individual a otra. La reticulación de polímeros de ácido hialurónico normalmente da como resultado la formación de un hidrogel. Tales hidrogeles tienen alta viscosidad y requieren una fuerza considerable para extruirlos a través de una aguja fina.

Los polímeros de ácido hialurónico divulgados en el presente documento pueden reticularse usando agentes de reticulación de dialdehídos y disulfuros que incluyen, sin limitación, agentes de reticulación a base de PEG multifuncionales, divinilsulfonas, diglicidil éteres, y bis-epóxidos, biscarbodiimida. Los ejemplos no limitativos de agentes de reticulación de hialuronano incluyen agentes de reticulación a base de PEG multifuncionales 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-diepoxi octano (DEO), (fenileno bis-(etil)-carbodiimida y 1,6 hexametileno bis-(etilcarbodiimida), dihidrazida adípica (ADH), bis(sulfosuccinimidil)suberato (BS), hexametileno diamina (HMDA), 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano, o combinaciones de los mismos.

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

En un aspecto, se proporciona una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano reticulado. El polímero de ácido hialurónico reticulado puede estar presente a, 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 un polímero de ácido hialurónico reticulado en la que el polímero de 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 polímero de hialuronano total presente en la composición. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de hialuronano reticulado en la que el polímero de hialuronano 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 10% en peso, por ejemplo, aproximadamente el 11% en peso, aproximadamente el 15% en peso o aproximadamente el 17% en peso, del polímero de hialuronano total presente en la composición.

El polímero de hialuronano reticulado puede estar presente en la composición 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, o más, por ejemplo, hasta aproximadamente 40 mg/g. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de hialuronano reticulado en la que el polímero de hialuronano reticulado está presente 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 un polímero de hialuronano reticulado en la que el polímero de hialuronano reticulado está presente 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 un polímero de hialuronano reticulado en la que el polímero de hialuronano reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, 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, hasta aproximadamente 40 mg/g.

Los 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 peso molecular tanto bajo como alto. 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 de menos de 1.000.000 Da. Los ejemplos no limitativos de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular incluyen polímeros de hialuronano de aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da, y aproximadamente 900.000 Da.

En aún otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulados en la que los polímeros de hialuronano reticulados comprenden una combinación de tanto polímeros de hialuronano de alto peso molecular como polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, en diversas razones. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulados en la que los polímeros de hialuronano reticulados comprenden una combinación de tanto polímeros de hialuronano de alto peso molecular como 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.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano 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 polímero de hialuronano, tales como, por ejemplo, las unidades monoméricas de disacárido de hialuronano que están unidas a un agente de reticulación. El grado de reticulación se expresa como la razón en peso porcentual del agente de reticulación con respecto al hialuronano.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano no reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "no reticulado" se refiere a una falta de enlaces covalentes intermoleculares que unen las moléculas de polímero de glicosaminoglicano individuales, o cadenas monoméricas. Como tal, un polímero de glicosaminoglicano no reticulado no está unido a ningún otro polímero de glicosaminoglicano mediante un enlace intermolecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de sulfato de condroitina no reticulado, un polímero de sulfato de dermatano no reticulado, un polímero de sulfato de queratano no reticulado, un polímero de heparano no reticulado, un polímero de sulfato de heparano no reticulado o un polímero de hialuronano no reticulado. Los polímeros de glicosaminoglicano no reticulados son solubles en agua y generalmente permanecen fluidos en la naturaleza. Como tal, los polímeros de glicosaminoglicano no reticulados se mezclan a menudo con una composición de hidrogel a base de polímeros de glicosaminoglicano como lubricante para facilitar el procedimiento de extrusión de la composición a través de una aguja fina.

En una realización, una composición comprende un polímero de glicosaminoglicano no reticulado en la que el polímero de glicosaminoglicano no reticulado está presente 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 un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/g, aproximadamente 3 mg/g, aproximadamente 4 mg/g, aproximadamente

5 mg/g, aproximadamente 6 mg/g, aproximadamente 7 mg/g, aproximadamente 8 mg/g, aproximadamente 9 mg/g, aproximadamente 10 mg/g, aproximadamente 11 mg/g, aproximadamente 12 mg/g, aproximadamente 13 mg/g, aproximadamente 13,5 mg/g, aproximadamente 14 mg/g, aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 16 mg/g, aproximadamente 17 mg/g, aproximadamente 18 mg/g, aproximadamente 19 mg/g, aproximadamente 20 mg/g, aproximadamente 40 mg/g, o aproximadamente 60 mg/g. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en el que el glicosaminoglicano no reticulado está presente 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 un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente 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, o como máximo 25 mg/g. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 60 mg/g, de 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 reticulados 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 reticulados 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 reticulados que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, de aproximadamente 100.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 200.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 500.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 600.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 700.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 600.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 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 reticulados 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 reticulados 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 reticulados que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, de aproximadamente 1.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 1.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 3.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 3.500.000 Da, o de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 4.000.000 Da. En todavía otros aspectos, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulados 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 reticulados en la que el hialuronano no reticulado comprende una combinación de tanto polímeros de hialuronano de alto peso molecular como polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, en diversas razones. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulados en la que los polímeros de hialuronano no reticulados comprenden una combinación de tanto polímeros de hialuronano de alto peso molecular como 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.

5 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano sustancialmente no reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente no reticulado" se refiere a la presencia de polímeros de glicosaminoglicano no reticulados en una composición divulgada en el presente documento a un nivel de al menos el 90% en peso de la composición, estando el resto como máximo el 10% en peso de la composición compuesto por otros componentes que incluyen polímeros de glicosaminoglicano reticulados. En aspectos de esta realización, una composición  
10 comprende un polímero de sulfato de condroitina sustancialmente no reticulado, un polímero de sulfato de dermatano sustancialmente no reticulado, un polímero de sulfato de queratano sustancialmente no reticulado, un polímero de heparano sustancialmente no reticulado, o un polímero de hialuronano sustancialmente no reticulado. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano 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  
20 de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano 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.

25 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende una razón de polímero de hialuronano reticulado y polímero de glicosaminoglicano no reticulado. Esta razón de polímero de hialuronano reticulado y polímero de glicosaminoglicano no reticulado se conoce también como la razón gel:fluido. Cualquier razón gel:fluido es útil en la elaboración de 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 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.

35 En aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano 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 un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano 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 un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano 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.

50 En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano no reticulado en la que la razón gel:fluido es, por ejemplo, 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  
55 comprende un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano 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  
60 otros aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de hialuronano reticulado y un polímero de glicosaminoglicano 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  
65 aproximadamente 100:0.

Los 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, tal como, por ejemplo, anestésicos locales de aminoamida y anestésicos locales de aminoéster. La cantidad de un agente anestésico incluida 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 incluida 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. El agente anestésico puede ser cualquier agente anestésico adecuado, por ejemplo, pero sin limitarse a, lidocaína. 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 anestésicos locales es lidocaína/prilocaina (EMLA).

El agente anestésico puede estar presente en la composición 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%, o más, 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, 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%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total.

La cantidad de agente antioxidante incluida en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para reducir o prevenir la degradación de la composición, tal como, por ejemplo, estrés oxidativo, degradación enzimática y/o degradación química de la composición. La cantidad de agente antioxidante incluida en una composición divulgada en el presente documento puede estar entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% en peso de la composición total.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender un flavonoide (tabla 2). Un flavonoide (o bioflavonoide) se refiere a la clase de metabolitos secundarios polifenólicos que contienen y no contienen cetonas encontrados en plantas, los cuales se conocen bien por tener diversos efectos bioquímicos y antioxidantes beneficiosos. Los ejemplos no limitativos de flavonoides incluyen flavonoides C-metilados, flavonoides O-metilados, isoflavonoides, neoflavonoides, flavonolignanos, furanoflavonoides, piranoflavonoides, metilendioxiflavonoides, flavonoides prenilados, auronas, flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, flavan-3-oles, flavan-4-oles, leucoantocianidina (flavan-3,4-dioles), antocianidinas y taninos.

En algunas realizaciones preferidas, el agente antioxidante es un flavonoide soluble en agua, por ejemplo, un flavonoide glucosilado, por ejemplo, glucósido de galato de epigallocatequina (por ejemplo, Inoveol® EGCG).

Las auronas son compuestos de flavonoide derivados de 2-bencilideno-1-benzofuran-3-ona. Los ejemplos no limitativos de auronas incluyen 4,5,6-trihidroxi-aurona, aureusidina, hispidol, leptosidina, maritimetina y sulfuretina.

Las tres clases principales de flavonoides que contienen cetonas son flavonas, compuestos derivados de 2-fenilcromen-4-ona (2-fenil-1,4-benzopirona); isoflavonas, compuestos derivados de 3-fenilcromen-4-ona (3-fenil-1,4-benzopirona); y neoflavonas, compuestos derivados de 4-fenilcumarina (4-fenil-1,2-benzopirona) (tabla 2). Las flavonas se dividen en cuatro grupos basándose en la presencia o ausencia de grupos funcionales 3-hidroxilo y 2,3-dihidro: flavonas, compuestos derivados de 2-fenilcromen-4-ona que carecen de ambos grupos funcionales; flavonoles (3-hidroxiflavona), compuestos derivados de 3-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona que tienen el grupo 3-hidroxilo, pero carecen del grupo 2,3-dihidro; flavanonas, compuestos derivados de 2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona que tienen el grupo 2,3-dihidro, pero carecen del grupo 3-hidroxilo; y flavanonoles (3-hidroxiflavanona o 2,3-dihidroflavonol), compuestos derivados de 3-hidroxi-2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona que tienen ambos grupos funcionales.

Los ejemplos no limitativos de flavonas incluyen acacetina, apíina, apigenina, apigetrina, artoindonesianina P, baicaleína, baicalina, crisina, cinarósido, diosmetina, diosmina, eupatilina, flavoxato, 6-hidroxiflavona, genkwanina, hidrosmina, luteolina, nepetina, nepitrina (7-glucósido de nepetina), nobiletina, orientina (isorientina), oroxindina, oroxilina A, roifolina, escutelareína, escutelarina, tangeritina, tectocrisina, tetuina, tricina, veronicastrósido, vitexina (isovitexina) y wogonina. Los ejemplos no limitativos de flavonoles incluyen 3-hidroxiflavona, azaleatina, fisetina, galangina, gopipetina, kaempferida, kaempferol, isoramnetina, morina, miricetina, natsudaídaína, pachipodol, quercetina, ramnazina, ramnetina y soforina. Los ejemplos no limitativos de flavanonoles incluyen butina, eriodictiol, hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, isosakuranetina, naringenina, naringina, pinocembrina, poncirina,

sakuranetina, sakuranina y esterubina. Los ejemplos no limitativos de flavanoles incluyen taxifolina (dihidroquercetina) y aromadetrina (dihidrokaempferol).

5 Los isoflavonoides incluyen isoflavonas e isoflavanas (tabla 2). Los ejemplos no limitativos de isoflavonoides incluyen alpinumisoflavona, anagiroidisoflavona A y B, calicosina, daidzeína, daidzina, derrubona, di-O-metilalpinumisoflavona, formononetina, genisteína, genistina, gliciteína, ipriflavona, irigenina, iridina, irilona, 4'-metilalpinumisoflavona, 5-O-metilgenisteína, luteona, ononina, orobol, pratenseína, prunetina, pseudobaptigenina, psitectorigenina, puerarina, retusina, tectoridina, tectorigenina y wighteona.

10 Los neoflavonoides incluyen 4-arilcumarinas (neoflavonas), 4-arilcromanos, dalbergionas y dalbergiquinoles (tabla 2). Las neoflavonas son compuestos derivados de 4-fenilcumarina (o 4-aril-cumarina); compuestos de neoflavenos derivados de 4-fenilcromeno. Los ejemplos no limitativos de neoflavonoides incluyen calofilolida, coutareagenina, dalbergicromeno, dalbergina y nivetina.

15 Los flavonoides que no contienen cetonas incluyen flavan-3-oles y catequinas. Los flavan-3-oles (flavanoles) son una clase de flavonoides derivados del esqueleto 2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3-ol. La catequina posee dos anillos de benceno (denominados los anillos A y B) y un heterociclo de dihidropirano (el anillo C) con un grupo hidroxilo en el carbono 3. El anillo A es similar a un resto de resorcinol mientras que el anillo B es similar a un resto de catecol. Hay dos centros quirales en la molécula en los carbonos 2 y 3. Por tanto, tiene cuatro diastereoisómeros. Dos de los isómeros están en configuración *trans* y se denominan catequina y los otros dos están en configuración *cis* y se denominan epicatequina. Los ejemplos no limitativos de flavonoides que no contienen cetonas incluyen afzelequina, artromerina A, artromerina B, catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, galato de epigalocatequina, epiafzelequina, fisetinidol, galocatequina, galato de galocatequina, guibourtinidol, meciadanol (3-O-metilcatequina), mesquitol, galato de propilo, robinetinidol y tearubigina.

25 Los flavan-4-oles (3-desoxiflavonoides) son alcoholes derivados de flavona derivados de 2-fenilcroman-4-ol. Los ejemplos no limitativos de flavan-4-oles incluyen apiforol y luteoforol.

30 Las leucoantocianidinas (flavan-3,4-dioles) son compuestos derivados de 2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3,4-diol. Los ejemplos no limitativos de flavan-3,4-dioles incluyen leucocianidina, leucodelphinidina, leucomalvidina, leucopelargonidina, leucopaeonidina, leucorobinetinidina y melacacidina.

35 Las antocianidinas son compuestos derivados de 2-fenilcromenilio. Los ejemplos no limitativos de antocianidinas incluyen antirrinina, apigeninidina, aurantinidina, capensinidina, crisantenina, columnaidina, commelinina, cianidina, 6-hidroxicianidina, cianidin-3-(di-p-cumarilglucósido)-5-glucósido, cianosalvianina, delfinidina, diosmetinidina, europinidina, fisetinidina, gesneridina, guibourtinidina, hirsutidina, luteolinidina, malvidina, 5-desoxi-malvidina, malvina, mirtilina, oenina, peonidina, 5-desoxi-peonidina, pelargonidina, petunidina, primulina, protocianina, protodelfina, pulquelidina, pulquelidina 3-glucósido, pulquelidina 3-ramnósido, robinetinidina, rosinidina, tricetinidina, tulipanina y violdelfina.

40 Los taninos son compuestos derivados de 2-fenilcromenilio. Existen tres clases principales de taninos: taninos hidrolizables; taninos no hidrolizables (taninos condensados; proantocianidinas); y pseudotaninos.

45 Los taninos hidrolizables se dividen en cuatro grupos: taninos oligoméricos que incluyen taninos de aglicona y taninos de glicósido; elagitaninos; galotaninos, y taninos no clasificados. Los ejemplos no limitativos de taninos de aglicona incluyen ácido elágico, ácido galágico y ácido gálico. Los ejemplos no limitativos de taninos de glicósido incluyen glucosa, ácido quínico y ácido shikímico. Los ejemplos no limitativos de elagitaninos incluyen castalagina (vescalagina), castalina, casuarictina, casuariína, casuarinina, cornusiína E, grandinina, pedunculagina, puniacorteína C, punigluconina, punicalagina, punicalagina alfa, punicalina, 2-O-galoil-punicalina, estaquiurina, strictinina y telimagrandina II. Los ejemplos no limitativos de galotaninos incluyen corilagina, galoilglucosa, digaloilglucosa, trigaloilglucosa, tetragaloilglucosa, pentagaloilglucosa, hexagaloilglucosa, heptagaloilglucosa, octagaloilglucosa y ácido tánico. Los ejemplos no limitativos de taninos no clasificados incluyen acutisimina A, acutisimina B, ácido quebulágico, ácido quebulínico, cinnamtannin B1, combreglutinina, geraniína, granatina B, roburina A, roburina B, roburina C, roburina D, roburina E, estaquiurina, tercatina, terflavinas A, terflavinas B, tergalagina, vescalina, ácido 1,3,4-tri-O-galoilquínico, ácido 3,5-di-O-galoil-shikímico y ácido 3,4,5-tri-O-galoilshikímico.

60 Los taninos condensados (proantocianidinas) son esencialmente cadenas poliméricas de flavonoides tales como catequinas. Los ejemplos no limitativos de taninos condensados incluyen proantocianidina, prodelfinidina, profisetinidina, proguibourtinidina y prorobinetinidina.

Tabla 2. Flavonoides		
Flavonoides	Compuesto base	Ejemplos
Auronas	2-benciliden-1-benzofuran-3-	4,5,6-trihidroxi-aurona, aureusidina, hispidol, leptosidina, maritimetina y sulfuretina

	ona	
Flavonas	2-fenilcromen-4-ona	acacetina, apiína, apigenina, apigetrina, artoindonesianina P, baicaleína, baicalina, crisina, cinarósido, diosmetina, diosmina, eupatilina, flavoxato, 6-hidroxiflavona, genkwanina, hidrosmina, luteolina, nepetina, nepitrina, nobiletina, orientina, oroxindina, oroxilina A, roifolina, escutelareína, escutelarina, tangeritina, tectocrisina, tetuína, tricina, veronicastrósido, vitexina, wogonina
Flavonoles	3-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona	3-hidroxiflavona, azaleatina, fisetina, galangina, gosipetina, kaempferida, kaempferol, isoramnetina, morina, miricetina, natsudaídaína, paquipodol, quercetina, ramnazina, ramnetina, soforina
Flavanonas	2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona	butina, eriodictiol, hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, isosakuranetina, naringenina, naringina, pinocebrina, poncirina, sakuranetina, sakuranina, esterubina
Flavanonoles	3-hidroxi-2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona	aromadetrina, taxifolina
Isoflavonas	3-fenilcromen-4-ona	alpinumisoflavona, anagiroidisoflavona A y B, calicosina, daidzeína, daidzina, derrubona, di-O-metilalpinumisoflavona, formononetina, genisteína, genistina, gluciteína, ipriflavona, irigenina, iridina, irilona, 4'-metil-alpinumisoflavona, 5-O-metilgenisteína, luteona, ononina, orobol, pratenseína, prunetina, pseudobaptigenina, psi-tectorigenina, puerarina, retusina, tectoridina, tectorigenina, wighteona
Isoflavenos	3-fenilcromano	loncocarpano, laxiflorano
Neoflavonas	4-fenilcumarina	calofilolida
Neoflavenos	4-fenilcromeno	dalbergicromeno
Flavan-3-oles	2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3-ol	artromerina A, artromerina B, fisetinidol, guibourtinidol, meciadanol (3-O-metilcatequina), mesquitol, robinetinidol, tearubigina.
Catequinas	(2R,3S)-2-(3,4-dihidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-3,5,7-triol	(+)-catequina (2R-3S), (-)-catequina (2S-3R), (-)-epicatequina (2R-3R), (+)-epicatequina (2S-3S)
Flavan-4-oles	2-fenilcroman-4-ol	apiforol, luteoforol
Flavan-3,4-dioles	2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3,4-diol	leucocianidina, leucodelfinidina, leucomalvidina, leucopelargonidina, leucoppeonidina, leucorobinetinidina, melacacidina
Antocianidinas	2-fenilcromenilío	antirrinina, apigeninidina, aurantinidina, capensinidina, crisantenina, columnidina, comelinina, cianidina, 6-hidroxicianidina, cianidin-3-(di-p-cumarilglucósido)-5-glucósido, cianosalvianina, delfinidina, diosmetinidina, europinidina, fisetinidina, gesneridina, guibourtinidina, hirsutidina, luteolinidina, malvidina, 5-desoxi-malvidina, malvina, mirtilina, oenina, peonidina, 5-desoxi-peonidina, pelargonidina, petunidina, primulina, protocianina, protodelfina, pulquelidina, pulquelidina 3-glucósido, pulquelidina 3-ramnósido, robinetinidina, rosinidina, tricetinidina, tulipanina, violdelfina
Taninos hidrolizables	ácido gálico o ácido elágico	castalagina, castalina, casuarictina, casuaríina, casuarinina, corilagina, cornusíina E, grandinina, galoilglucosa, digaloilglucosa, trigaloilglucosa, tetragaloilglucosa, pentagaloilglucosa, hexagaloilglucosa, heptagaloilglucosa, octagaloilglucosa, pedunculagina, puniacorteína C, punigluconina, punicalagina, punicalagina alfa, punicalina, 2-O-galoil-punicalina, estaquiurina, estrictinina, ácido tánico, telimagrandina II
Taninos condensados	cadena poliméricas de unidades de flavonoide	proantocianidina, prodelfinidina, profisetinidina, proguibourtinidina, prorobinetidina

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente una fitoalexina de tipo. Una fitoalexina se refiere a la clase de moléculas antimicrobianas con efectos antioxidantes sintetizadas *de novo* por plantas en respuesta a una infección patógena incompatible. Los ejemplos no limitativos de fitoalexinas incluyen resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno), alixina (3-hidroxi-5-metoxi-6-metil-2-pentil-4H-piran-4-ona), gliceolina, faseolina y medicarpina.

En una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende al menos un agente

antioxidante tal como se define en la reivindicación 1 en una cantidad suficiente para reducir o prevenir la degradación de un polímero de hialuronano.

5 En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antioxidante 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 el 3,0%, aproximadamente el 4,0%, aproximadamente el 5,0%, aproximadamente el 6,0%, aproximadamente el 7,0%, aproximadamente el 8,0%,  
 10 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 antioxidante 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 antioxidante 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 antioxidante 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%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total.

30 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que muestra un módulo complejo, un módulo elástico, un módulo viscoso y/o una tangente  $\delta$  ( $\tan \delta$ ). Las composiciones tal como se divulga en el presente documento son viscoelásticas ya que la composición tiene un componente elástico (de tipo sólido tal como, por ejemplo, polímeros de hialuronano reticulados) y un componente viscoso (de tipo líquido tal como, por ejemplo, polímeros de glicosaminoglicano no reticulados o una fase portadora) cuando se aplica una fuerza (tensión, deformación). El atributo reológico que describió esta propiedad es el módulo complejo ( $G^*$ ), que define una resistencia a la deformación total de la composición. El módulo complejo es un número complejo con una parte real e imaginaria:  $G^*=G'+iG''$ . El valor absoluto de  $G^*$  es  $Abs(G^*) = \text{Sqrt}(G'^2+G''^2)$ . El módulo complejo puede definirse como la suma del módulo elástico ( $G'$ ) y el módulo viscoso ( $G''$ ).

40 El módulo complejo describe la interacción entre elasticidad y resistencia ( $G^* = \text{tensión/deformación}$ ) y, como tal, proporciona un medición cuantitativa de una dureza o suavidad de la composición; la tensión es la fuerza que provoca la deformación dividida entre el área a la que se le aplica la fuerza; y la deformación 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 aplica la fuerza, una composición más rígida tendrá un módulo complejo mayor (y normalmente un módulo elástico mayor en el caso de materiales de relleno reticulados) y necesitará una fuerza mayor para deformar el material a una distancia dada, tal como, por ejemplo, una inyección. El módulo complejo puede descomponerse en un módulo elástico y un módulo viscoso, reflejando el hecho de que las composiciones de la invención tienen propiedades viscoelásticas. El módulo elástico, o módulo de elasticidad, se refiere a la capacidad de un material de hidrogel de recuperarse de la deformación por cizalladura, o, por el contrario, una tendencia del objeto a deformarse de manera permanente cuando se le aplica una fuerza. El módulo elástico caracteriza la recuperación elástica de una composición y se conoce también como el módulo de almacenamiento porque describe cuánta energía se almacena tras la deformación por cizalladura de la composición.

55 El módulo viscoso se conoce también como el módulo de pérdida porque describe la energía que se pierde como disipación de calor durante la deformación por cizalladura. La  $\tan \delta$  es la razón del módulo viscoso y el módulo elástico,  $\tan \delta = G''/G'$ . Para los valores de  $\tan \delta$  divulgados en la presente memoria descriptiva, una  $\tan \delta$  se obtiene a partir del módulo elástico/viscoso a una frecuencia de 1 Hz. Una  $\tan \delta$  más baja corresponde a una composición más elástica. Para los materiales de relleno descritos en esta invención, los módulos complejo, elástico y viscoso se miden habitualmente a través de deformación por cizalladura en modo de oscilación (con entrada y respuesta sinusoidales).

65 En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra un módulo elástico. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra 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 1.700 Pa, aproximadamente 1.800 Pa, aproximadamente 1.900 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 muestra 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 1.700 Pa, al menos 1.800 Pa, al menos 1.900 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 muestra 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 muestra 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 muestra un módulo viscoso. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra 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 muestra 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 muestra un módulo viscoso de, por ejemplo, de 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 muestra una  $\tan \delta$ . En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra 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 muestra 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 muestra una  $\tan \delta$  de, por ejemplo, de 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. En algunas realizaciones, la  $\tan \delta$  es menos de aproximadamente 0,1, por ejemplo, es de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,1, por ejemplo, aproximadamente 0,05.

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

Cuando la luz se encuentra con un material, puede interactuar con él de muchos modos 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 alguna combinación de reflexión y transmitancia con refracción. Como tal, un material ópticamente transparente permite que se transmita gran parte de la luz que incide sobre el mismo, siendo reflejada poca luz. Los materiales que no permiten la transmisión de 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 el 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 disolución salina para formar una sustancia inyectable o tópica como una disolución, un aceite, una loción, un gel, una pomada, una crema, una suspensión viscosa, un bálsamo o una pasta. Como tal, las composiciones de hidrogel divulgadas pueden ser composiciones monofásicas o multifásicas. Un hidrogel puede molerse hasta un tamaño de partícula desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  de diámetro, tal como de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 750  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 850  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 900  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1.000  $\mu\text{m}$ .

Los 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 menor.

En aspectos 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 menor, calibre 27 o menor, calibre 30 o menor, o calibre 32 o menor. 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, de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 35, de calibre 22 a aproximadamente calibre 34, de calibre 22 a aproximadamente calibre 33, de calibre 22 a aproximadamente calibre 32, de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 27, o de aproximadamente calibre 27 a aproximadamente calibre 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, o aproximadamente 5 N o menos.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que muestra cohesividad. La cohesividad, también denominada adhesión interna, o fuerza cohesiva, es una propiedad macroscópica de un material, provocada por las fuerzas de atracción intermoleculares entre cadenas de HA dentro de un material que actúan para hacer que se adhieran más o menos los/las dominios/partículas de HA. La cohesividad se mide a través de la resistencia frente a la compresión lineal y se expresa en gramos-fuerza (gmf). La cohesividad se ve afectada por, entre otros factores, la concentración de HA, la razón de peso molecular del polímero de glicosaminoglicano libre inicial, la cantidad de polímeros de glicosaminoglicano libres residuales tras la reticulación y el pH de la composición de hidrogel. Una composición debe ser lo suficientemente cohesiva como para permanecer localizada en el sitio de administración. De manera adicional, en determinadas aplicaciones, una cohesividad suficiente es importante para que una composición mantenga su forma bajo compresión lineal (=aplanamiento), y por tanto funcionalidad, en el caso de un ciclo de carga mecánica. Como tal, en una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra cohesividad, a la par del agua. En aún otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra suficiente cohesividad para permanecer localizada en el sitio de administración. En todavía otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra suficiente cohesividad para mantener su forma.

Específicamente, una fuerza de 20 gmf (0,1962 N) o más indica un material cohesivo en el sentido de la presente invención. Los geles con valores de fuerza de compresión menores generalmente no se consideran cohesivos en el contexto de la presente invención. Preferiblemente, la fuerza de compresión medida tal como se describió anteriormente es de al menos 25, 30 ó 40 gmf. Lo más preferiblemente, la fuerza de compresión medida tal como se describió anteriormente es de al menos 50 ó 60 gmf. La precisión de esta medición es del orden de 65 gmf. Esto es más importante para un material de relleno dérmico ya que la cohesividad tal como se definió anteriormente contribuirá a la capacidad de elevación (clínicamente denominada el efecto de volumen/relleno) proporcionada clínicamente por el gel, junto con su módulo elástico  $G'$ . Mientras que los geles cohesivos pueden mostrar un buen efecto de volumen, los materiales no cohesivos o débilmente cohesivos con un módulo elástico similar muestran una capacidad de elevación menor debido a que el material de gel no cohesivo se extiende más que un material más cohesivo cuando se somete a compresión vertical.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que muestra 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 de acuerdo con, 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 muestra una osmolaridad que sustancialmente no tiene efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra a un mamífero. La osmolaridad se expresa como 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. La osmolaridad de una disolución puede calcularse a partir de la siguiente expresión:  $Osmol/l = \sum \phi_i \eta_i C_i$ , en la que  $\phi$  es el coeficiente osmótico, que significa el grado de no idealidad de la disolución;  $\eta$  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 muestra una osmolaridad

5 fisiológicamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra 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, o aproximadamente 500 mOsm/l. En otros aspectos de esta  
 10 realización, una composición de hidrogel muestra 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 muestra 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  
 15 aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra una osmolaridad de, por ejemplo, de aproximadamente 100 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 300 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 270 mOsm/l a aproximadamente 390 mOsm/l, de aproximadamente 225 mOsm/l a aproximadamente 350 mOsm/l, de aproximadamente 250 mOsm/l a aproximadamente 325 mOsm/l, de aproximadamente 275 mOsm/l a aproximadamente 300 mOsm/l, o de aproximadamente 285 mOsm/l a aproximadamente 290 mOsm/l.

20 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que muestra 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 de acuerdo con, o característica de, el funcionamiento normal de un  
 25 organismo vivo. Como tal, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra una osmolalidad que sustancialmente no tiene efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra a un mamífero. La osmolalidad se expresa como 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 más comúnmente usado en laboratorios modernos es un osmómetro de depresión del punto de congelación. Estos  
 30 instrumentos miden el cambio en el punto de congelación que se produce en una disolución con osmolalidad creciente (osmómetro de depresión del punto de congelación) o el cambio en la presión de vapor que se produce en una disolución con osmolalidad creciente (osmómetro de depresión de la presión de vapor).

35 En una realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento muestra una osmolalidad fisiológicamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra 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 muestra una osmolalidad de, por ejemplo, al menos  
 40 100 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 muestra 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 450 mOsm/kg, o como máximo 500 mOsm/kg. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel muestra una osmolalidad de, por ejemplo, de 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.

55 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que muestra 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 su administración a un individuo. Tal como se usa en el presente documento, el término "estabilidad al calor sustancial", "sustancialmente estable al calor", "estable a la  
 60 esterilización en autoclave", o "estable a la esterilización por vapor" 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.

65 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 por vapor a presión normal o a presión (por ejemplo, esterilización en autoclave). Preferiblemente, el tratamiento térmico se lleva a cabo

a una temperatura de al menos aproximadamente 100°C durante entre aproximadamente un minuto y aproximadamente 15 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 ( $\Delta F$ ) de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después de la esterilización, donde un 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) menos (la fuerza de extrusión de la 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 la esterilización, donde el cambio en la  $\tan \delta$  1 Hz de menos de 0,1 es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante  $\Delta \tan \delta$  1 Hz = ( $\tan \delta$  1 Hz de la formulación de gel con aditivos) menos ( $\tan \delta$  1 Hz de la 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 la esterilización: homogeneidad, fuerza de extrusión, cohesividad, concentración de hialuronano, concentración de agente(s), osmolaridad, pH u otras características reológicas tales como  $\tan \delta$ .

En un aspecto de esta realización, cuando el cambio en las propiedades reológicas se vuelve negativo (es decir,  $\tan \delta$  menor después de la esterilización con el aditivo), se dice que la formulación es más estable sobre la esterilización debido al antioxidante.

En una realización, una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano reticulado y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico que mantiene las propiedades del hidrogel deseadas divulgadas en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano reticulado 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 un polímero de hialuronano reticulado 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 un polímero de hialuronano reticulado y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico de, por ejemplo, de 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, almacenamiento en un ambiente 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 claridad y el color de una composición de hidrogel después del tratamiento térmico a 45°C, siendo una composición de hidrogel clara e incolora indicativa de una composición de hidrogel sustancialmente estable; 2) determinando el cambio en la fuerza de extrusión ( $\Delta F$ ) de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después del tratamiento térmico a 45°C, donde un 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 y después del tratamiento térmico a 45°C) menos (la fuerza de extrusión de la una composición de hidrogel sin los aditivos especificados antes y después del tratamiento térmico a 45°C); y 3) determinando el cambio en las propiedades reológicas de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento después de la esterilización, donde el cambio en la  $\tan \delta$  1 Hz de menos de 0,1 es indicativo de una composición de hidrogel sustancialmente estable tal como se mide mediante  $\Delta \tan \delta$  1 Hz = ( $\tan \delta$  1 Hz de la formulación de gel con los aditivos especificados antes y después del tratamiento térmico a 45°C) menos ( $\tan \delta$  1 Hz de la formulación de gel sin los aditivos especificados antes y después del tratamiento térmico a 45°C). Como tal, una estabilidad a largo plazo de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se evalúa mediante la retención de una o más de las siguientes características después del tratamiento térmico a 45°C: claridad (transparencia y translucencia), homogeneidad y cohesividad.

En aspectos de esta realización, cuando  $\Delta \tan \delta$  1 Hz se vuelve negativa sobre la esterilización, la formulación con el antioxidante es más estable sobre la esterilización.

En aspectos de esta realización, una composición de hidrogel es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante, 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 aproximadamente 36 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 30 meses, de 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.

En aspectos de esta realización, puede evaluarse la resistencia de las formulaciones a la degradación por radicales libres para caracterizar el efecto del antioxidante. La degradación por radicales libres se simuló en un reómetro (Haake Rheostress 600) mediante la adición de una razón 1/7 de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% sobre la superficie de un gel extendido medida con un reómetro de esfuerzo controlado según el siguiente método: frecuencia de 1 Hz con deformación controlada al 0,8%, durante 3600 segundos a 35°C. Se sigue la disminución de la viscosidad compleja o el módulo elástico frente al tiempo y el valor de la pendiente para caracterizar la velocidad de degradación de los radicales libres. El tiempo que tarda la viscosidad compleja o el módulo elástico en disminuir en un 70% se denomina T<sub>30</sub>. La comparación de T<sub>30</sub> con y sin el antioxidante es una medición de la duración potencial.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, composiciones de hidrogel tal como se divulga en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un estado de tejidos blandos de un individuo administrando dicha composición de hidrogel. 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 tejidos blandos caracterizado por una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de 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 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 tejidos blandos en, por ejemplo, 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 tejidos blandos puede determinarse observando uno o más síntomas clínicos, cosméticos y/o indicadores fisiológicos asociados con el estado. Una mejora en un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de tejidos blandos también puede indicarse mediante una necesidad reducida de una terapia concurrente. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con defectos, enfermedades y/o trastornos de tejidos blandos específicos y sabrán cómo determinar si un individuo es un candidato para el tratamiento con un compuesto o una composición divulgada en el presente documento.

Una composición de hidrogel se administra a un individuo. Un individuo es normalmente un ser humano de cualquier edad, género o raza. Normalmente, cualquier individuo que es un candidato para un procedimiento convencional para tratar un estado de 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 de hidrogel y los métodos divulgados actualmente pueden aplicarse a individuos que buscan un aumento de tamaño pequeño/moderado, un cambio de forma o una alteración del contorno de una parte o región del cuerpo, que puede no ser técnicamente posible o estéticamente aceptable con la tecnología de implantes de tejidos blandos existente. La evaluación preoperatoria normalmente incluye los antecedentes rutinarios y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

La composición de hidrogel y los métodos divulgados en el presente documento son útiles en el tratamiento un estado de tejidos blandos. Un estado de tejidos blandos incluye, sin limitación, una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o trastorno de tejidos blandos. Los ejemplos no limitativos de un estado de tejidos blandos incluyen imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de mama, tal como, por ejemplo, un aumento de mama, una reconstrucción de mama, mastopexia, micromastia, hipoplasia torácica, síndrome de Poland, defectos debidos a complicaciones del implante como contracción y/o ruptura 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, divots dérmicos, cicatrices, mejillas hundidas, labios finos, imperfecciones o defectos nasales, imperfecciones o defectos retroorbitales, un pliegue, una línea y/o una arruga facial como una arruga glabellar, una arruga nasolabial, una arruga perioral y/o una línea de expresión, y/u otras deformidades o imperfecciones del contorno 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 tejidos blandos, tales como, por ejemplo, un aumento o una reconstrucción del brazo, el antebrazo, la mano, el hombro, la espalda, el torso incluyendo el abdomen, las nalgas, el muslo, la pierna incluyendo las pantorrillas, el pie incluyendo el cuerpo adiposo plantar, el ojo, los genitales, u otra parte, región o área del cuerpo, o una enfermedad o un trastorno que afecta 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 cosmética no quirúrgica de la piel que implica inyección intraepidérmica, intradérmica y/o subcutánea de un agente administrado como múltiples gotitas pequeñas en la epidermis, la unión dermo-epidérmica y/o la dermis.

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

Por ejemplo, para procedimientos de aumento de mama, la eficacia de las composiciones y los métodos puede manifestarse por una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: tamaño de mama aumentado, forma de mama alterada, contorno de mama alterado, injerto sostenido, reducción en el riesgo de contracción capsular, tasa disminuida de formación de quistes liponecroticos, satisfacción y/o calidad de vida del paciente mejorada, y uso disminuido de implantes de mama.

Como otro ejemplo, la eficacia de las composiciones y los métodos en el tratamiento de un tejido blando facial puede manifestarse por una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: tamaño, forma y/o contorno aumentados de la característica facial como tamaño, forma y/o contorno aumentados del labio, la mejilla o la región del ojo; tamaño, forma y/o contorno alterados de la característica facial como tamaño, forma y/o contorno alterados del labio, la mejilla o la forma de la región del ojo; reducción o eliminación de una arruga, un pliegue o una línea en la piel; resistencia a una arruga, un pliegue o una línea en la piel; rehidratación de la piel; elasticidad aumentada de la piel; reducción o eliminación de la rugosidad de la piel; tersura de la piel aumentada y/o mejorada; reducción o eliminación de estrías; tono, resplandor, brillo y/o luminosidad de la piel aumentados y/o mejorados; color de la piel aumentado y/o mejorado, reducción o eliminación de la palidez de la piel; injerto sostenido de composición; efectos secundarios disminuidos; satisfacción y/o calidad de vida del paciente mejorada.

Como aún otro ejemplo, para procedimientos de incontinencia urinaria, la eficacia de las composiciones y los métodos para el soporte del esfínter puede manifestarse por una o más de las siguientes medidas clínicas: frecuencia de incontinencia disminuida, injerto sostenido, satisfacción y/o calidad de vida del paciente mejorada, y uso disminuido de material 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, 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 ml, 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 basándose en el efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que va a tratarse. En aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de 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 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. En aún aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de 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 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 24 meses, o de aproximadamente 21 meses a aproximadamente 24 meses.

Los 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 clínico, terapéutico o experimentalmente beneficioso. El experto habitual en la técnica puede determinar el mecanismo de administración real usado para administrar una composición a un individuo teniendo en cuenta factores, que incluyen, 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 de alivio deseada, la composición particular usada, la velocidad de excreción de la composición particular usada, la farmacodinámica 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 basándose en el efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que va a tratarse. Una composición divulgada en el presente documento puede administrarse por cualquier medio conocido por los expertos habituales en la técnica incluyendo, sin limitación, jeringa con aguja, una pistola (por ejemplo, una pistola de compresión hidroneumática), catéter, por vía 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 utilizando agujas con un diámetro de aproximadamente 0,26 mm a aproximadamente 0,4 mm y una longitud que oscila desde aproximadamente 4 mm hasta 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 puede combinarse con una jeringa, un catéter y/o una pistola.

Además, una composición divulgada en el presente documento puede administrarse una vez, o a lo largo de una pluralidad de veces. En última instancia, el momento usado seguirá los criterios de atención de calidad. Por ejemplo, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede administrarse una vez o a lo largo de varias sesiones con las sesiones separadas por 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 tejidos blandos de mama, la vía de administración puede incluir las vías axilar, periareolar y/o inframamaria. Alternativa o adicionalmente, 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 por vía frontal, temporal, cigomática, periocular, mandíbula, perioral o mentón. En

procedimientos de incontinencia urinaria, la vía de administración puede incluir las vías transuretral o periuretral. Alternativa o adicionalmente, la administración puede administrarse a través de una vía anterógrada. Las vías descritas en el presente documento no excluyen el uso de múltiples vías para lograr el efecto clínico deseado.

5 Los aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, un 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 epidérmica-dérmica y la dermis incluyendo la dermis superficial (región papilar) y la dermis profunda (región reticular). La piel se compone de tres capas principales: la epidermis, que proporciona impermeabilización y sirve como una barrera frente a la infección; la dermis, que sirve como una ubicación para los apéndices de la piel; y la hipodermis (capa adiposa subcutánea). La epidermis no contiene vasos sanguíneos, y se nutre por difusión de la dermis. El principal tipo de células que forman la epidermis son queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

15 La dermis es la capa de la piel debajo de la epidermis que consiste en tejido conjuntivo y amortigua el cuerpo del esfuerzo y la tensión. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis mediante una membrana basal. También alberga muchos mecanorreceptores/terminaciones nerviosas que proporcionan el sentido del tacto y calor. Contiene folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan nutrición y eliminación de residuos de sus propias células así como del estrato basal de la epidermis. La dermis se divide estructuralmente en dos áreas: un área superficial adyacente a la epidermis, denominada región papilar, y un área gruesa profunda denominada región reticular.

25 La región papilar se compone de tejido conjuntivo areolar suelto. Se llama 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 interdigita con la epidermis, fortaleciendo la conexión entre las dos capas de piel. La región reticular se encuentra profunda en la región papilar y es habitualmente mucho más gruesa. Se compone de tejido conjuntivo irregular denso, y recibe su nombre de la densa concentración de fibras colagenosas, elásticas y reticulares que se tejen a lo largo de ella. Estas fibras proteicas proporcionan a la dermis sus propiedades de resistencia, extensibilidad y elasticidad. También se ubican dentro de la reticular región las raíces del vello, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, receptores, uñas y vasos sanguíneos. La tinta de tatuajes se mantiene en la dermis. Las estrías del embarazo también se ubican en la dermis.

35 La hipodermis se encuentra debajo de la dermis. Su propósito es unir la región dérmica de la piel al hueso y músculo 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 grasa corporal). La grasa sirve como relleno y aislamiento para el cuerpo.

40 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 de la piel de un individuo mediante inyección en, por ejemplo, una región de unión epidérmica-dérmica, una región papilar, una región reticular, o cualquier combinación de las mismas.

45 Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un estado de tejidos blandos de un individuo, comprendiendo el método las etapas de administrar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento a un sitio del estado de tejidos blandos del individuo, en el que la administración de la composición mejora el estado de tejidos blandos, tratándose de ese modo el estado de tejidos blandos. En aspectos de esta realización, un estado de tejidos blandos es un estado de tejido de mama, un estado de tejido facial, un estado del cuello, un estado de la piel, un estado del brazo, un estado del antebrazo, un estado de la mano, un estado del hombro, un estado de la espalda, un estado del torso incluyendo el abdomen, un estado de la nalga, un estado del muslo, un estado de la pierna incluyendo estado de la pantorrilla, un estado del pie incluyendo un estado del cuerpo adiposo plantar, un estado del ojo, un estado genital, o un estado que afecta a otra parte, región o área del cuerpo.

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

presente documento, en la que la administración de la composición disminuye la rugosidad de la piel, tratándose de ese modo la rugosidad de la piel. En todavía otro aspecto de esta realización, un método de tratamiento de una falta de tersura de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece una falta de tersura de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en la que la administración de la composición vuelve a la piel más tensa, tratándose así una falta de tersura de la piel.

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

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones representativas ahora contempladas, pero no deben interpretarse como que limitan las composiciones de hidrogel divulgadas, y métodos de aumento de tejidos blandos que usan tales composiciones de hidrogel.

Recordatorio para la evaluación de la estabilidad con la fuerza de extrusión:  $\Delta F$  (F de gel con aditivo - F de gel sin aditivo) < 2N.

Recordatorio para la evaluación de la estabilidad con reología:  $\Delta \text{Tan } \delta$  (Tan  $\delta$  1Hz de gel con aditivo - Tan  $\delta$  1Hz de gel sin aditivo) < 0,1

Ejemplo comparativo 1

Efecto del agente de ácido cafeico sobre la incorporación de la formulación de gel a base de HA y la estabilidad de la esterilización en autoclave.

Se incorporó ácido cafeico, a una concentración del 0,6% (p/p), en una matriz de gel a base de HA a 24 mg/g que contenían el 5% de HA no reticulado. Se sometió a esterilización en autoclave el gel formulado. El gel obtenido antes de la esterilización en autoclave era transparente y marrón, el gel obtenido después de la esterilización en autoclave era similar.

Se analizaron las propiedades reológicas y de fuerza de extrusión del gel y se determinaron tal como se muestra a continuación en la tabla 2:

Tabla 2: propiedades físicas antes y después de la esterilización en autoclave.

Antes de la esterilización en autoclave			Después de la esterilización en autoclave		
$\Delta \text{pH}$	$\Delta F(N)$	$\Delta \text{Tan } \delta$ (1 Hz)	$\Delta \text{pH}$	$\Delta F(N)$	$\Delta \text{Tan } \delta$ (1 Hz)
0,18	0,2	-0,003	0,55	2,9	0,02

El análisis de extrusión mostró el comienzo de la degradación del ácido hialurónico no reticulado.

Ejemplo comparativo 2

Efecto del agente de ácido cafeico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel a base de HA

Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo comparativo 1 para determinar la estabilidad a 45°C durante 60 días y se compararon con una matriz de gel a base de HA sin ningún aditivo añadido. Después de 30 días a 45°C, el gel se volvió de color marrón oscuro, y el análisis físico del gel mostró una degradación de la formulación tal como muestran los valores contenidos en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: propiedades físicas a lo largo del tiempo.

10 días a 45°C	20 días a 45°C	30 días a 45°C
----------------	----------------	----------------

$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)	$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)	$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)
1,05	4,3	0,0560	0,90	4,7	0,077	1,06	4,9	0,144

Basándose en estos resultados, se concluyó que la incorporación directa de ácido cafeico en el gel conduce a la degradación del producto final.

5 Ejemplo 3

Efecto del agente Inoveol CAFA sobre la incorporación de la formulación de gel a base de HA y la estabilidad de la esterilización en autoclave

10 Se incorporó Inoveol® CAFA (suministrado por Libragen), (nombre INCI: agua (y) cafeil glucósido), un derivado de ácido cafeico, a una concentración del 0,5% (p/p) de disolución comercial, en una matriz de gel a base de HA que contenía una parte viscoelástica. Se sometió a esterilización en autoclave el gel formulado. El gel obtenido antes de la esterilización en autoclave era transparente y ligeramente amarillo, el gel obtenido después de la esterilización en autoclave era similar.

15 Se analizaron las propiedades reológicas y de fuerza de extrusión del gel y se resumen en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: propiedades físicas antes y después de la esterilización en autoclave.

Antes de la esterilización en autoclave			Después de la esterilización en autoclave		
$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)	$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)
-0,23	0,8	0,01	-0,18	1,6	0,02

20 Basándose en los resultados anteriores, se concluyó que el gel con Inoveol® CAFA era estable después de la esterilización en autoclave, al contrario que el mismo gel con ácido cafeico.

25 Ejemplo 4

Efecto del agente Inoveol® CAFA sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel a base de HA

30 Se sometió a envejecimiento acelerado o degradación acelerada la formulación preparada en el ejemplo 3 para someter a prueba la estabilidad del gel. Específicamente, se sometió a prueba el gel para determinar la estabilidad a 45°C durante 60 días y se comparó con una matriz de gel a base de HA sin ningún aditivo añadido. Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación. Las figuras 1-3 también ilustran los datos experimentales obtenidos en este experimento que demuestra el efecto del tiempo sobre las propiedades físicas del gel sometido a prueba.

35 Tabla 5: propiedades físicas después de 60 días.

60 días a 45°C		
$\Delta\text{pH}$	$\Delta\text{F(N)}$	$\Delta\text{Tan } \delta$ (1 Hz)
-0,18	1,9	0,03

Basándose en los resultados de este ejemplo, se determinó que la incorporación de Inoveol® CAFA en un gel no degradaba las propiedades físicas del gel, al contrario que el ácido cafeico (ejemplo comparativo 2).

40 Ejemplo 5

Inoveol® CAFA protege a la formulación de gel a base de HA de la degradación oxidativa

45 Se estudió el efecto de Inoveol® CAFA sobre la degradación oxidativa de la matriz de gel a base de HA. Se usó una prueba de oxidación ya que permite una determinación de la resistencia de una matriz de gel a base de HA frente a radicales libres. Se simuló la degradación por radicales libres en un reómetro (Haake Rheostress 600) mediante la adición de una razón 1/7 de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% sobre la superficie de un gel extendido medida con un reómetro de esfuerzo controlado según el siguiente método: frecuencia de 1 Hz con deformación controlada al 0,8%, durante 3600 segundos a 35°C. El valor de la pendiente caracteriza la velocidad de degradación de los radicales libres. Los resultados de la prueba de oxidación se ilustran en la figura 4. Una comparación de las propiedades antioxidantes después de la esterilización en autoclave para una matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol® CAFA (pendiente: -0,0028) frente a la misma matriz de gel a base de HA (pendiente: -0,0041) mostró que el gel que contenía Inoveol® CAFA es más estable con respecto a la degradación por radicales libres. La T<sub>30</sub> para la matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol® CAFA es de aproximadamente 5947 segundos frente a 3978 segundos para la matriz de gel a base de HA sola. Esto es una mejora de aproximadamente el 49% debida al aditivo.

Una comparación de las propiedades antioxidantes después de la estabilidad térmica a 45°C durante 60 días para una matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol® CAFA (pendiente: -0,0010) frente a la misma matriz de gel a base de HA (pendiente: -0,0023) mostró que el gel que contenía Inoveol® CAFA es más estable con respecto a la degradación por radicales libres. La T<sub>30</sub> para la matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol® CAFA es de aproximadamente 10198 segundos frente a 5085 segundos para la matriz de gel a base de HA sola. Esto es una mejora del 100% debida al aditivo. Estos resultados se ilustran en la figura 5.

Ejemplo comparativo 6

Efecto del agente de catequina sobre la incorporación de la formulación de gel a base de HA y la estabilidad de la esterilización en autoclave

Se incorporó catequina, a una concentración del 0,1% de disolución comercial, en una matriz de gel a base de HA a 24 mg/g que contenía el 5% de HA no reticulado. Se sometió a esterilización en autoclave el gel formulado. El gel obtenido antes de la esterilización en autoclave era transparente y ligeramente naranja, y el gel obtenido después de la esterilización en autoclave era transparente con color naranja.

El análisis reológico y de fuerza de extrusión mostró una degradación del gel tal como se resume en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6: propiedades físicas antes y después de la esterilización en autoclave.

Antes de la esterilización en autoclave			Después de la esterilización en autoclave		
ΔpH	ΔF(N)	ΔTan δ (1 Hz)	ΔpH	ΔF(N)	ΔTan δ (1 Hz)
-0,11	0	0,008	-0,35	6,4	0,162

Ejemplo 7

Efecto del agente de Inoveol EGCG sobre la incorporación de la formulación de gel a base de HA y la estabilidad de la esterilización en autoclave

Se incorporó Inoveol EGCG (suministrado por Libragen), (nombre INCI: galatil glucósido de epigalocatequina), un derivado de catequina, a una concentración del 0,5% de disolución comercial, en una matriz de gel a base de HA que contenía una parte viscoelástica. Se sometió a esterilización en autoclave el gel formulado. El gel obtenido antes de la esterilización en autoclave era transparente y ligeramente amarillo, y el gel obtenido después de la esterilización en autoclave era similar.

Se analizaron las propiedades reológicas y de fuerza de extrusión del gel, y mostraron la estabilidad de la esterilización en autoclave del gel, tal como se resume en la tabla 7 a continuación.

Tabla 7: propiedades físicas antes y después de la esterilización en autoclave.

Antes de la esterilización en autoclave			Después de la esterilización en autoclave		
ΔpH	ΔF(N)	ΔTan δ (1 Hz)	ΔpH	ΔF(N)	ΔTan δ (1 Hz)
-0,17	-0,1	0	-0,26	-1,0	-0,01

Basándose en este ejemplo, se concluyó que el gel que contenía Inoveol EGCG es estable frente a la esterilización en autoclave y ligeramente más estable con el aditivo que sin él.

Ejemplo 8

Efecto del agente de Inoveol EGCG sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel a base de HA

Se sometió a prueba la formulación preparada en el ejemplo 7 para determinar la estabilidad a 45°C durante 60 días y se comparó con una matriz de gel a base de HA sin ningún aditivo añadido. Los resultados se resumen en la tabla 8 a continuación.

El análisis adicional se ilustra en las figuras 6-7.

Tabla 8: propiedades físicas después de 60 días.

60 días a 45°C		
ΔpH	ΔF(N)	ΔTan δ (1 Hz)
a. -0,9	-0,6	-0,05

Basándose, al menos en parte, en los resultados de este ejemplo, se concluyó que la incorporación de Inoveol ® EGCG en el gel no tuvo un impacto negativo sobre las propiedades físicas del gel (véase la figura 8).

5

#### Ejemplo 9

Inoveol ® EGCG protege a la formulación de gel a base de HA de la degradación oxidativa

10 Se estudió el efecto de Inoveol ® EGCG sobre la degradación oxidativa de la matriz de gel a base de HA. Se usó una prueba de oxidación ya que permite una determinación de la resistencia de una matriz de gel a base de HA frente a radicales libres. Se simuló la degradación por radicales libres en un reómetro (Haake Rheostress 600) mediante la adición de una razón 1/7 de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% sobre la superficie de un gel extendido medida con un reómetro de esfuerzo controlado según el siguiente método: frecuencia de 1 Hz con deformación controlada al 0,8%,  
15 durante 3600 segundos a 35°C. El valor de la pendiente caracteriza la velocidad de degradación de los radicales libres. Los resultados de la prueba de oxidación se ilustran en la figura 9. Una comparación de las propiedades antioxidantes después de la esterilización en autoclave para una matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol ® EGCG (pendiente: -0,0019) frente a la misma matriz de gel a base de HA (pendiente: -0,0039) mostró que el gel que contenía Inoveol EGCG es más estable con respecto a la degradación por radicales libres. La T<sub>30</sub> para la matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol ® EGCG es de aproximadamente 11308 segundos frente a 4663 segundos para la matriz de gel a base de HA sola. Esto es una mejora de aproximadamente el 142% debida al aditivo.

25 Una comparación de las propiedades antioxidantes después de la estabilidad térmica a 45°C durante 60 días para una matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol ® EGCG (pendiente: -0,0006) frente a la misma matriz de gel a base de HA (pendiente: -0,0022 Pa) mostró que el gel que contenía Inoveol ®EGCG es más estable con respecto a la degradación por radicales libres. La T<sub>30</sub> para la matriz de gel a base de HA con el 0,5% (p/p) de Inoveol ® EGCG es de aproximadamente 25676 segundos frente a 5461 segundos para la matriz de gel a base de HA sola. Esto es una mejora de aproximadamente el 370% debida al aditivo. Estos resultados se ilustran en la figura 10.

30

#### Ejemplo 10

Uso de la composición de material de relleno dérmico para el tratamiento de envejecimiento de la piel

35 Este ejemplo ilustra el uso de una de las composiciones de la invención para el tratamiento de envejecimiento de la piel.

40 Una mujer de 44 años de edad presenta una textura desigual en su mejilla derecha que resulta de una pérdida de colágeno debida al envejecimiento. La evaluación preoperatoria de la persona incluye los antecedentes y el examen físico rutinarios, además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es una candidata para un tratamiento de tejidos blandos que usa un material de relleno dérmico que comprende un gel de ácido hialurónico reticulado que contiene cafeil glucósido, un derivado de ácido cafeico a una concentración del 0,5% (p/p), y una concentración de HA de 20 mg/ml. La composición se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas una vez a la semana durante tres semanas; de aproximadamente 3,0 ml a aproximadamente 4,0 ml de composición en la región de la mejilla afectada. Después, se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue exitoso. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque ha mejorado la textura en su cara. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

50

#### Ejemplo 11

Uso de la composición de material de relleno dérmico para el tratamiento de arrugas

55 Este ejemplo ilustra el uso de una de las composiciones de la invención como un material de relleno dérmico para reducir el aspecto de pliegues nasolabiales.

60 Una mujer de 62 años de edad presenta pliegues nasolabiales profundos y pronunciados. La evaluación preoperatoria de la persona incluye los antecedentes y el examen físico rutinarios, además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es una candidata para un tratamiento con material de relleno dérmico que usa un material de relleno dérmico que comprende ácido hialurónico y galatil glucósido de epigallocatequina, a una concentración del 0,5%, y una concentración de HA de aproximadamente 15 mg/ml. La composición se administra por vía subcutánea, usando técnicas convencionales, en una cantidad de aproximadamente 1,5 ml bajo cada pliegue nasolabial de la cara de la paciente, mediante una aguja de calibre 27. Después, se monitoriza al individuo durante

65

aproximadamente 14 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue exitoso. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque los pliegues nasolabiales son menos pronunciados y la paciente siente que parece más joven.

- 5 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 sólo ilustrativos de los principios del contenido divulgado en el presente documento. Por tanto, debe entenderse que el contenido divulgado no se limite de ninguna manera a una metodología, protocolo y/o reactivo, etc. particulares, descritos en el presente documento. Las agrupaciones de elementos o realizaciones alternativos de la invención divulgadas en el presente documento no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede referirse a y reivindicarse de manera individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en el presente documento. Se anticipa que uno o más miembros de un grupo pueden incluirse en, o eliminarse de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben interpretarse como que se modifican 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 indicado.
- 10
- 15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición de material de relleno dérmico inyectable cohesiva que comprende un polímero a base de ácido hialurónico reticulado y al menos un antioxidante fenólico, en la que el antioxidante es un derivado glicosilado soluble en agua de un antioxidante no soluble en agua.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el antioxidante fenólico es un flavonoide.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 y 2, en la que la composición es sustancialmente estable durante la esterilización con un tratamiento térmico por encima de 100°C.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que el antioxidante es un ácido cafeico glicosilado, un galato de epicatequina glicosilado o un galato de epigallocatequina glicosilado.
- 15 5. Composición según la reivindicación 1, en la que la estabilidad de radicales libres de la composición se aumenta significativamente mediante la adición del antioxidante, con un aumento de T<sub>30</sub> de al menos aproximadamente el 25%.
- 20 6. Composición según la reivindicación 1, en la que estabilidad de radicales libres de la composición se aumenta significativamente mediante la adición del antioxidante, con un aumento de T<sub>30</sub> de al menos aproximadamente el 50%.
- 25 7. Composición según la reivindicación 1, en la que estabilidad de radicales libres de la composición se aumenta significativamente mediante la adición del antioxidante, con un aumento de T<sub>30</sub> de al menos aproximadamente el 100%.
- 30 8. Composición según la reivindicación 5, en la que el antioxidante no soluble en agua es un ácido cafeico glicosilado, un galato de epicatequina glicosilado o un galato de epigallocatequina glicosilado.
- 35 9. Composición según la reivindicación 1, para su uso en un método de reducción del aspecto de arrugas en la piel de un paciente, comprendiendo el método administrar mediante inyección dicha composición en la piel del paciente.
- 40 10. Composición según la reivindicación 8, para su uso en un método de reducción del aspecto de arrugas en la piel de un paciente, comprendiendo el método administrar mediante inyección dicha composición en la piel del paciente.
- 45 11. Uso cosmético de la composición de material de relleno dérmico según las reivindicaciones 1-8, para reducir el aspecto de un estado de tejidos blandos en la piel.
12. Uso cosmético de la composición de material de relleno dérmico según las reivindicaciones 1-8, para reducir el aspecto de imperfecciones de tejidos blandos en la piel.
13. Uso cosmético de la composición de material de relleno dérmico según las reivindicaciones 1-8, para reducir el aspecto de arrugas en la piel.

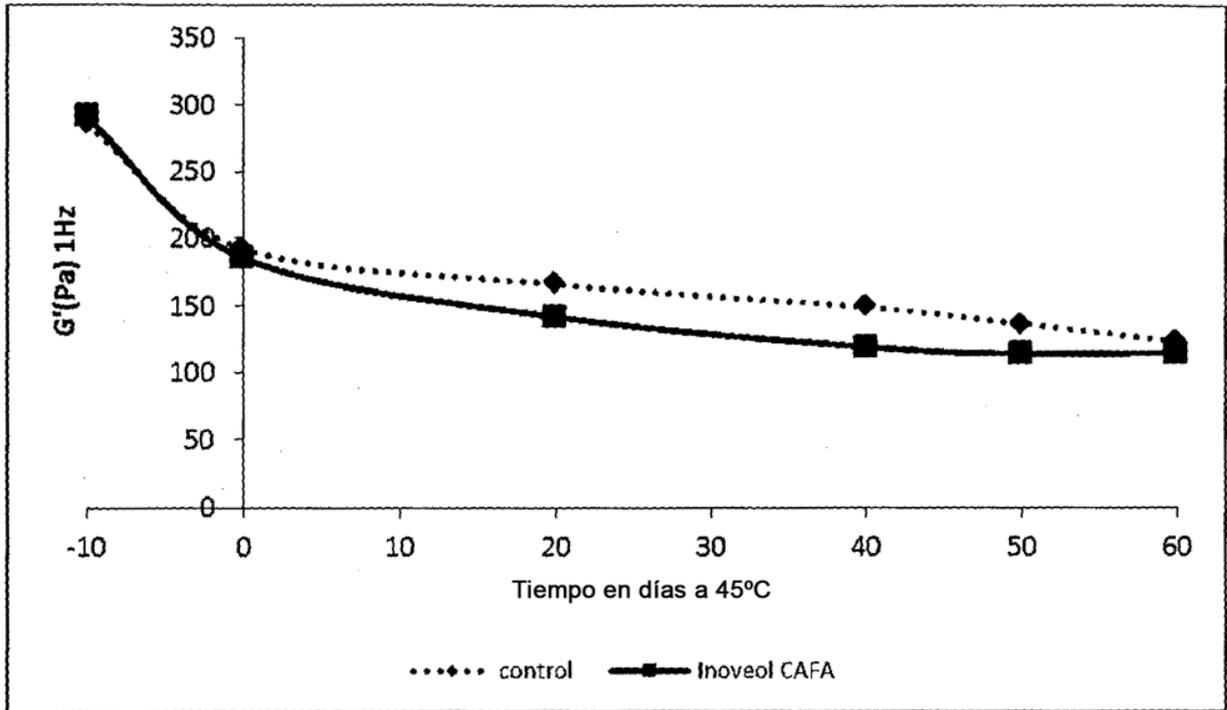


FIG. 1

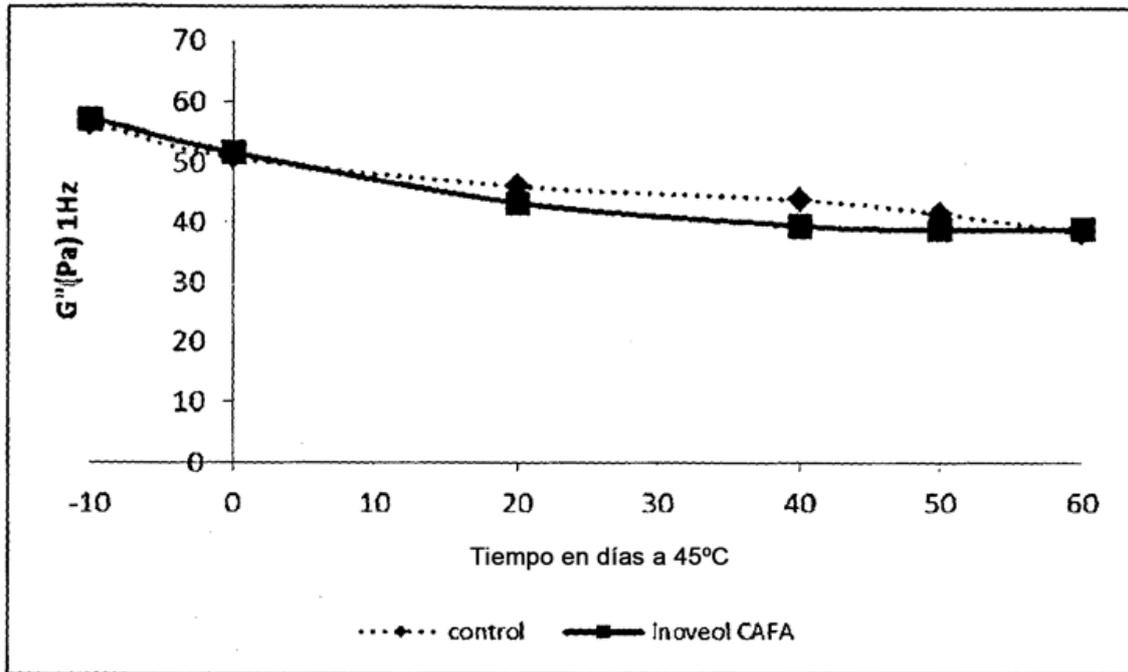


FIG. 2

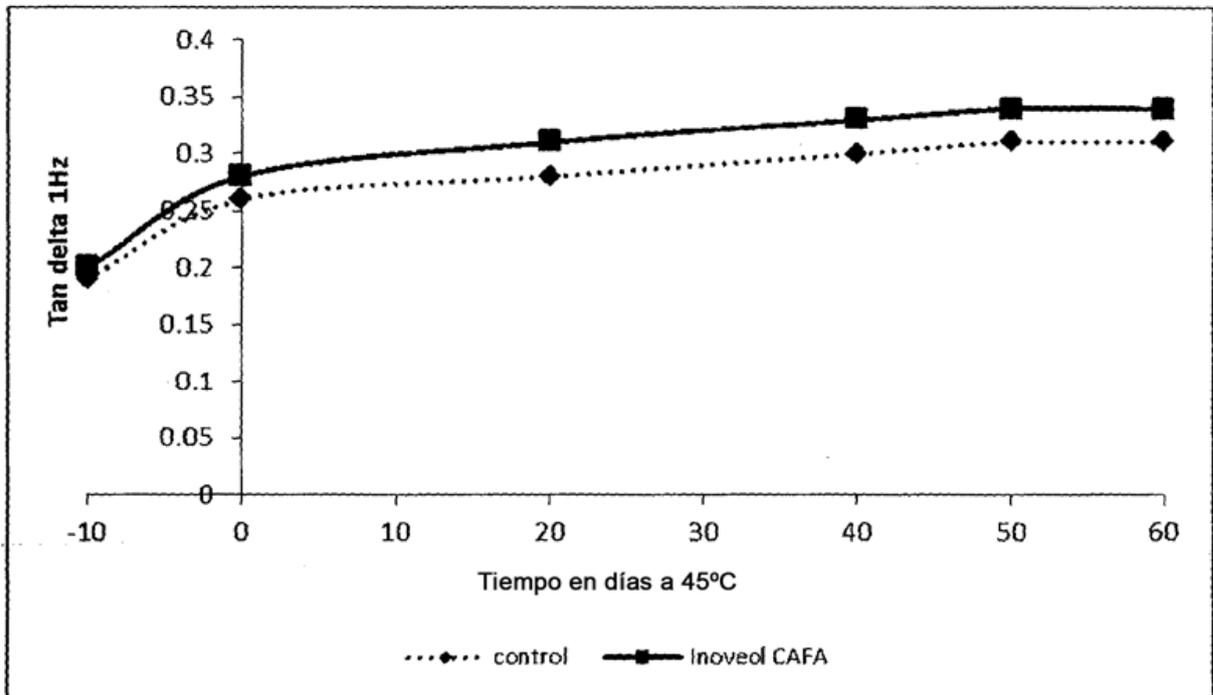


FIG. 3

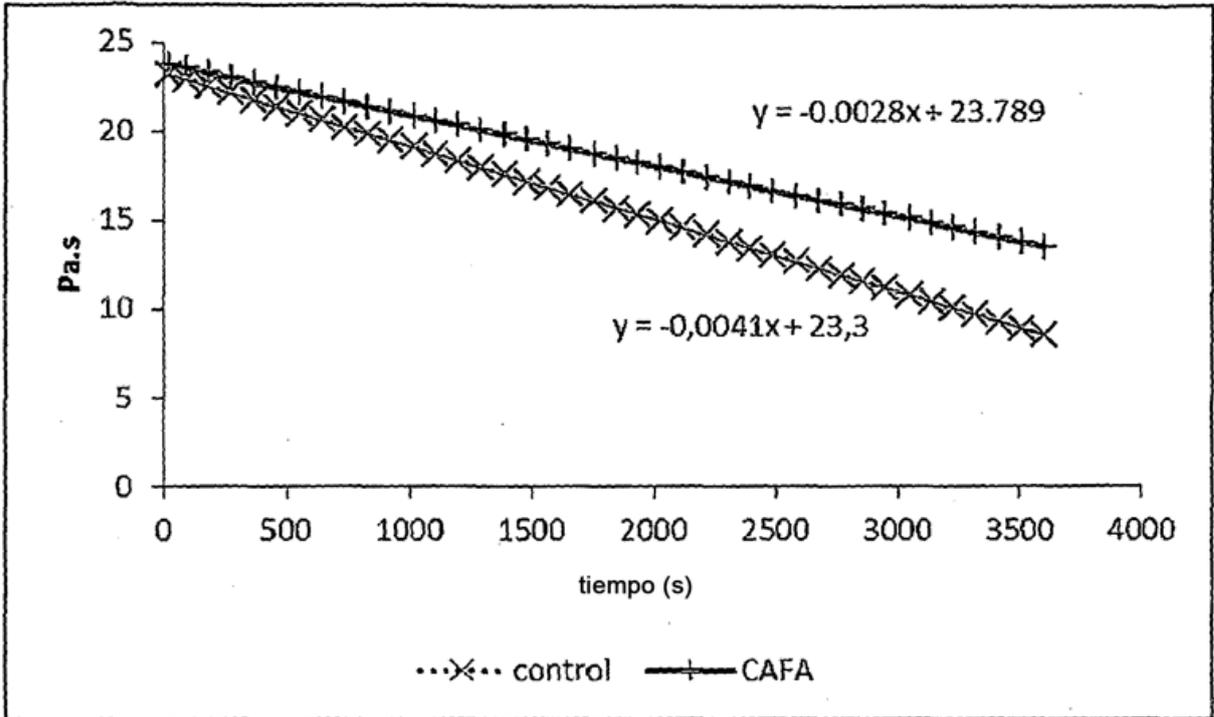


FIG. 4

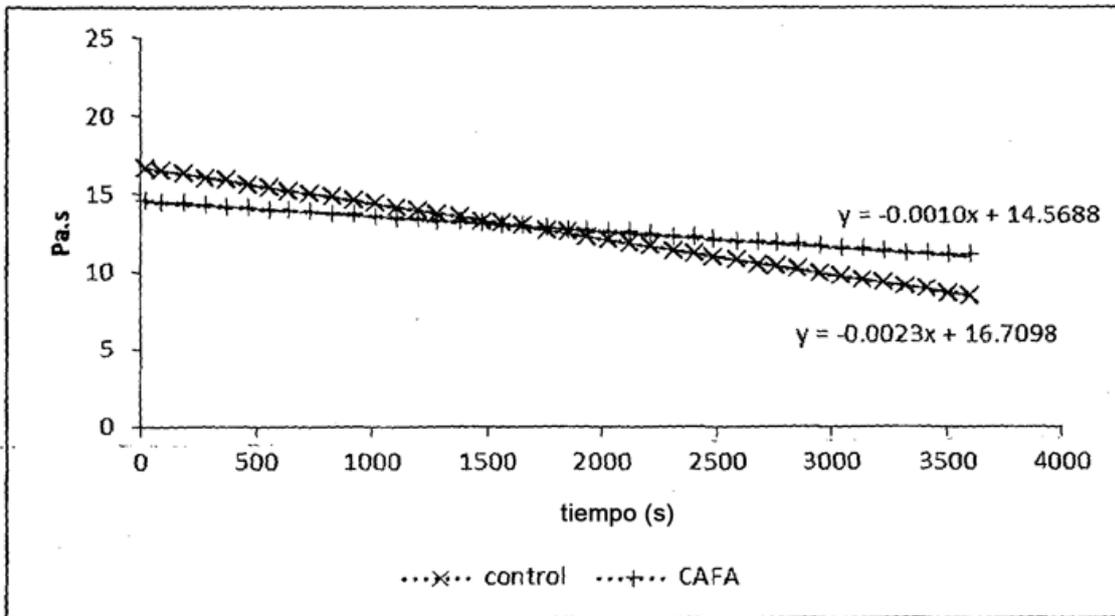


FIG 5

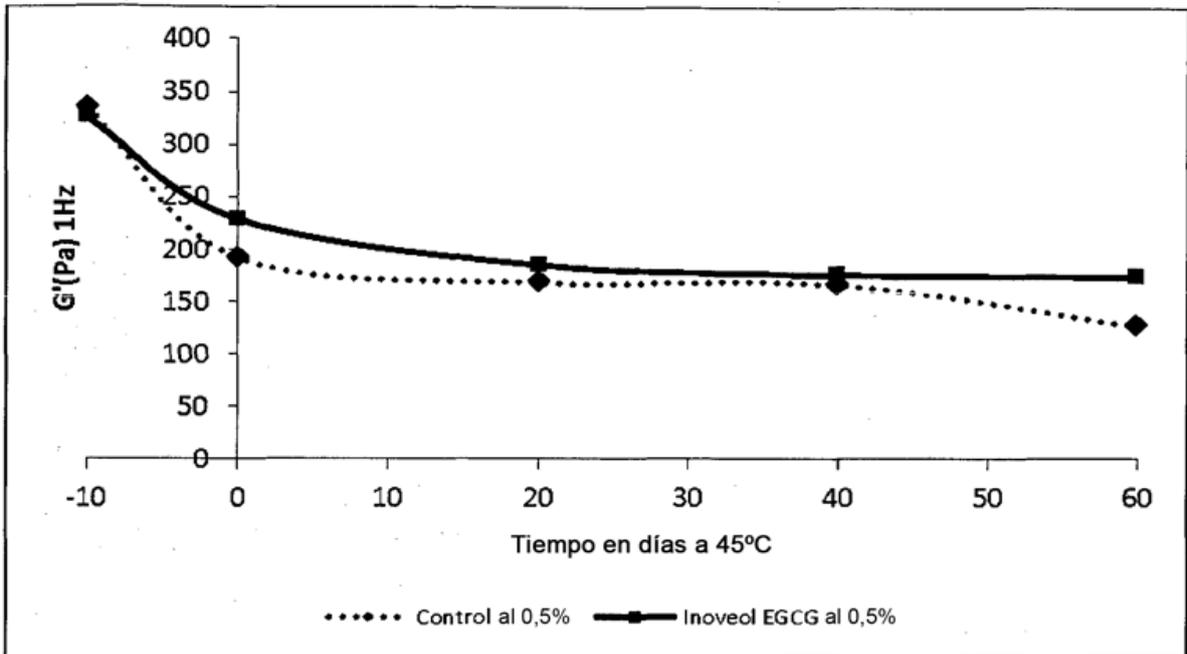


Fig 6

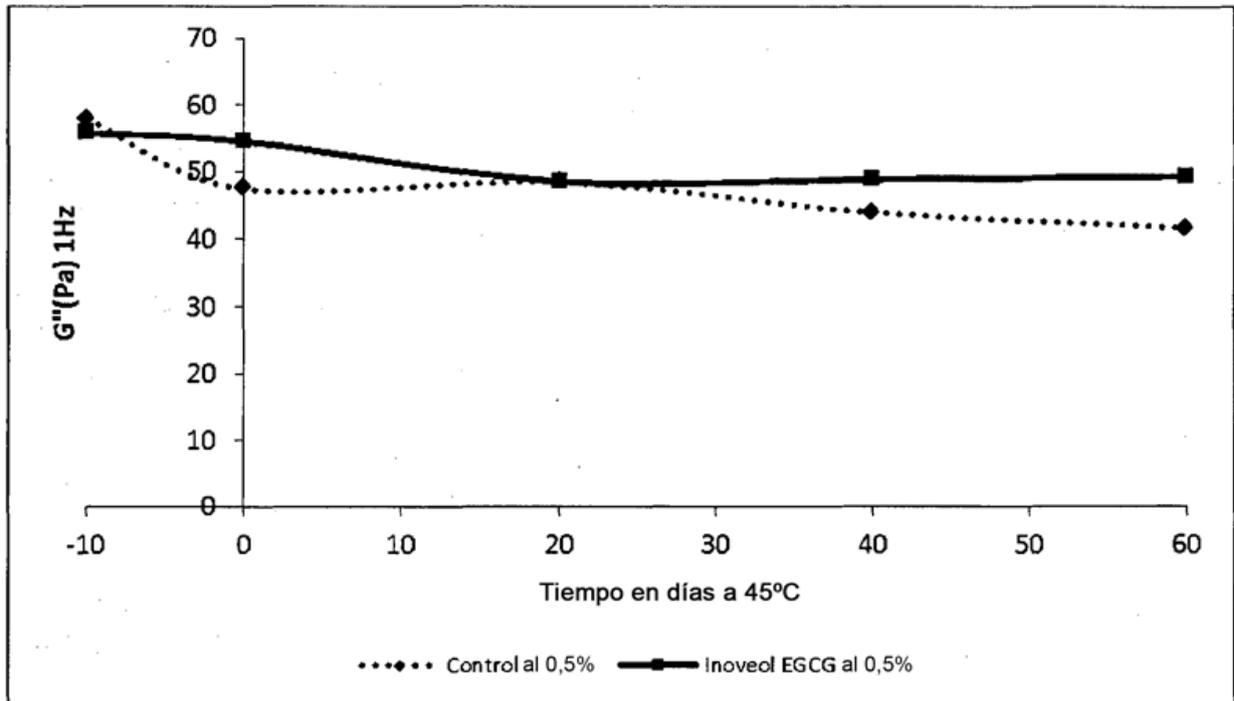


FIG. 7

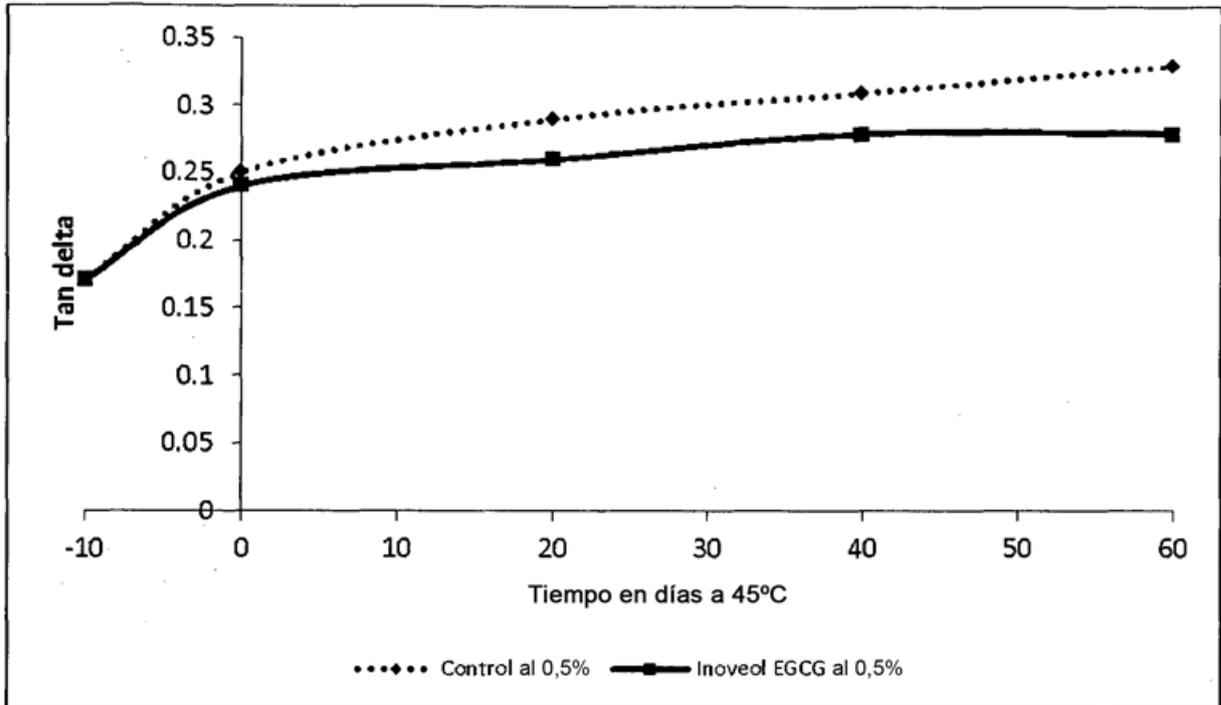


FIG. 8

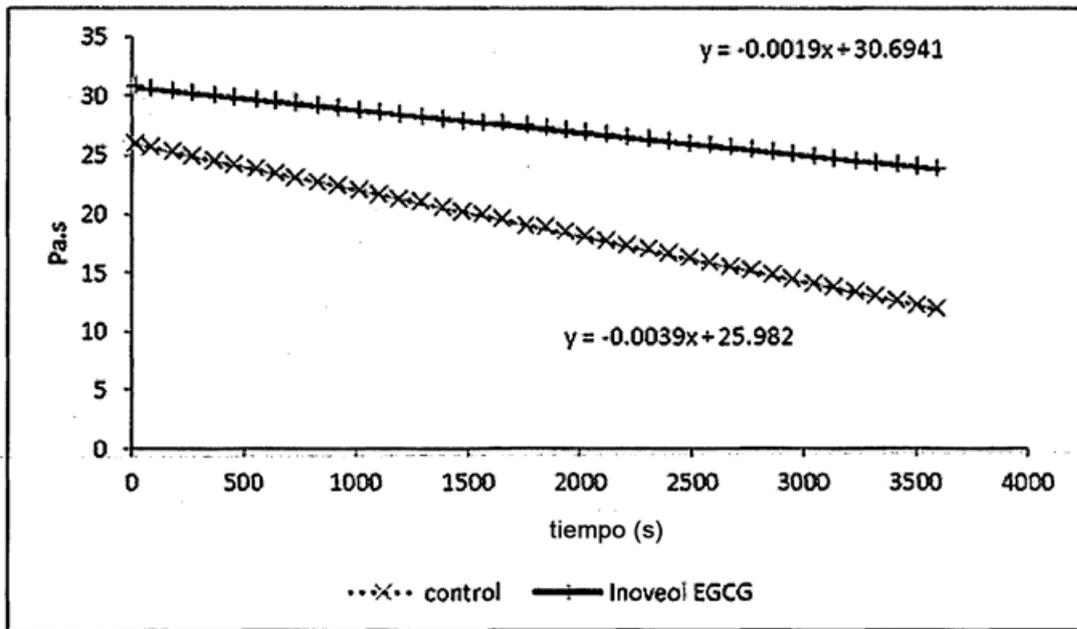


FIG 9

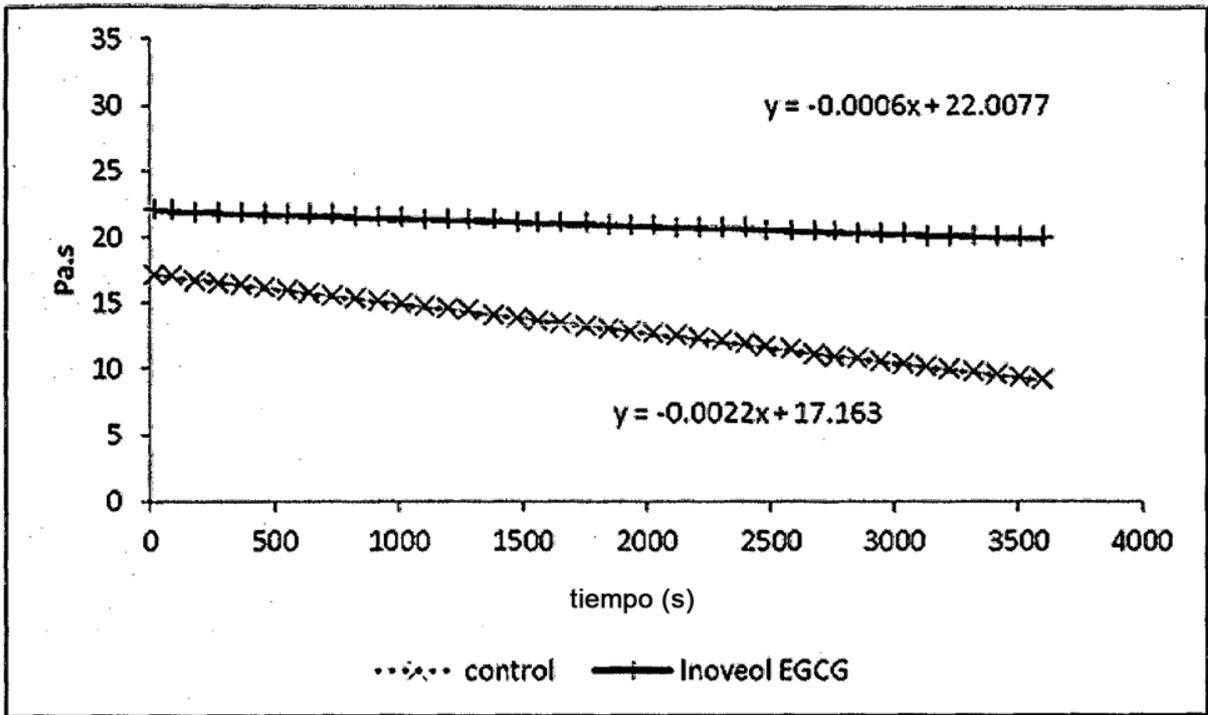


FIG. 10