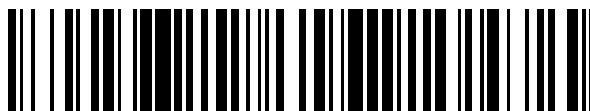


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 228**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)
A61K 8/33 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
C08L 5/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2014 PCT/IB2014/060322**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14162252**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2014 E 14727909 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2981303**

54 Título: **Composición de relleno para el tratamiento de la lipoatrofia**

30 Prioridad:

04.04.2013 IT MI20130507

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2020

73 Titular/es:

**ADVANCED AESTHETIC TECHNOLOGIES, INC.
(100.0%)
One Brookline Place, Suite 427
Brookline, MA 02445, US**

72 Inventor/es:

MATTEUZZI, MAURO

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 763 228 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

Composición de relleno para el tratamiento de la lipoatrofia.

5 La presente invención se refiere a una composición que comprende agarosa y ácido hialurónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y que es útil como relleno para la corrección de la pérdida de volumen de los tejidos blandos. La composición es adecuada para el uso en el tratamiento de la lipodistrofia y/o la atrofia patológica o también como agente cosmético, por ejemplo, para el tratamiento estético de las arrugas.

10 Técnica anterior

La lipodistrofia es una enfermedad caracterizada por condiciones anormales del tejido adiposo, que causan una redistribución de la grasa en el cuerpo humano y donde se observa una formación resultante de partes que tienen un exceso de grasas (hipertrofia) y/o partes que carecen de tales sustancias (atrofia).

15 Las causas de esta anomalía pueden ser de naturaleza genética o inducidas, por ejemplo, por la desnutrición o por el consumo de ciertos fármacos, típicamente fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH.

20 La lipodistrofia afecta principalmente las mejillas, los pómulos, el cuello y las manos, lo que causa un envejecimiento precoz de las áreas afectadas con el consiguiente daño, principalmente daño estético.

25 La técnica de lipoestructura (o liporrelleno) representa el tratamiento invasivo de mayor uso entre los métodos más eficaces empleados en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad. Esta es una técnica que permite usar la grasa corporal de un paciente como material de relleno natural. Para garantizar resultados duraderos, el material graso trasplantado debe ser capaz de sobrevivir en el nuevo entorno, sin causar efectos adversos en el organismo. Por otra parte, el material debe obtenerse de la manera que sea menos traumática para el paciente con el uso, por ejemplo, de jeringas pequeñas con aspiración de baja presión. Generalmente, el material adiposo recolectado se somete inicialmente a procesos de purificación (que incluyen la centrifugación y procesos similares) antes del trasplante. El trasplante se lleva a cabo mediante la formación de múltiples capas, tomando medidas especiales que permiten que el tejido trasplantado adquiera las características estructurales del tejido circundante.

30 Como alternativa o además de la técnica quirúrgica descrita anteriormente en la presente descripción, la lipodistrofia, especialmente la lipodistrofia facial, puede tratarse mediante inyecciones locales de composiciones de relleno que tienen características y estructuras químicas adecuadas. Estos rellenos son capaces de garantizar una duración de los resultados no permanente a mediano y largo plazo, por lo que requieren tratamientos de relleno posteriores. El momento de dichos tratamientos de relleno varía principalmente en dependencia de la velocidad de reabsorción del material utilizado y la estabilidad en el tiempo de los resultados logrados.

35 En este sentido, en el estado de la técnica se conocen composiciones de relleno basadas en agarosa y/o ácido hialurónico (o en este último caso que incluyen la sal de sodio del mismo). Sin embargo, la concentración de agarosa en estas composiciones debe mantenerse bajo control y normalmente es inferior a 2 % o, en algunos casos, inferior a 2,5 %. Los rellenos con concentraciones más altas de agarosa serían particularmente útiles, especialmente para aumentar la estabilidad y la duración en el tiempo de los resultados logrados después de la inyección. Sin embargo, las altas concentraciones de agarosa requieren procedimientos de inyección arduos y causan una mayor rigidez de la composición a inyectar. Este aumento de la rigidez puede, a su vez, causar sensaciones desagradables para el paciente, sobre todo en los casos en que las áreas inyectadas son áreas sensibles tales como los labios o los pómulos.

40 Los Solicitantes han descubierto en la actualidad que cuando la agarosa se mezcla a concentraciones comprendidas entre 2,6 y 5 % en peso con ácido hialurónico en cantidades comprendidas entre 0,1 y 4 % en peso, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la composición acuosa que puede obtenerse tiene excelentes propiedades de relleno, como se describirá en detalle a continuación en la presente descripción.

45 La presente composición puede administrarse en la capa profunda de la piel, de modo que funcione como un soporte para el tejido a tratar, apoyado en un tejido adecuado, generalmente tejido óseo. Debido a su estructura particular y su comportamiento in vivo, la presente composición pone de manifiesto una permanencia de larga duración en el sitio de inyección, excelente biocompatibilidad y mantiene la suavidad y elasticidad características que la hacen particularmente adecuada para el tratamiento de áreas sensibles del cuerpo humano, tales como los pómulos y los labios por ejemplo.

50 El documento US 2004/0047912 A1 se refiere a una composición acuosa biocompatible de gel de polisacáridos caracterizada porque comprende una mezcla de al menos dos polisacáridos uno de los cuales es capaz de gelificarse por un proceso químico y el otro por un proceso térmico y el uso de dicha composición para preparar un implante. La composición se caracteriza porque contiene además extractos de tejidos biológicos y/o un principio farmacéutico activo solo o en combinación.

65

El documento CN 101134784 A se refiere a un injerto de ácido hialurónico-agarosa, su proceso de preparación y aplicación. El injerto de ácido hialurónico-agarosa supuestamente tiene la bioactividad y las propiedades de direccionamiento del ácido hialurónico, propiedades de formación de gel, biodegradabilidad mejorada y cierta estabilidad.

5 Scanaro (Odontoiatria y Estetica, 2009) describe inyecciones periorales con el uso de composiciones de agarosa, donde las concentraciones de agarosa adecuadas para la inyección están entre 1,5 % y 2,5 %. Varoni (Connective Tissue Research, 2012) informa sobre las dificultades particulares del uso de geles de agarosa para fines de inyección y enseña que para lograr los parámetros reológicos ideales, la agarosa debe ser incluso inferior a la concentración
10 enseñada por Scanaro, preferentemente 1,5 %.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición de relleno que consiste en:

- 15 a) agarosa en una cantidad entre 2,6 % y 5 % en peso;
b) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad entre 0,1 % y 4 % en peso;
c) solución salina regulada con fosfato (PBS)
d) opcionalmente al menos una proteína o un aminoácido.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere a un proceso para la preparación de la composición de relleno mencionada anteriormente, dicho proceso comprende:

- a) preparar una solución acuosa de agarosa y una solución acuosa de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
25 b) llevar las dos soluciones a una temperatura cercana a sus puntos de gelificación,
c) mezclar las dos soluciones especificadas en la etapa b por homogeneización para crear una composición, y
d) hacer que la composición resultante sea isoosmolar con respecto al plasma sanguíneo del sujeto a tratar, mediante la adición de solución salina regulada con fosfato (PBS).

30 La composición obtenida (o que puede obtenerse) mediante el proceso indicado tiene una estructura interna que comprende entrecruzamientos entre las moléculas de agarosa y del componente de ácido hialurónico, lo que permite que la composición se inyecte y realice la función de relleno deseada, como se describe en detalle a continuación en la presente descripción.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a la presente composición para el uso como un medicamento, particularmente para el uso en el tratamiento de la atrofia.

Por último, un aspecto de la invención está constituido por el uso de la presente composición de relleno como agente cosmético para el uso en el tratamiento de áreas del cuerpo humano, preferentemente la cara o las manos, afectadas por imperfecciones de la piel, déficits de la dermis de la piel o por debilitamiento volumétrico.

40 Descripción detallada

A menos que se especifique de otro modo, "porcentaje (%) en peso" se refiere al peso del componente individual con respecto al peso total de la composición.

45 El término "componente de ácido hialurónico" pretende indicar ácido hialurónico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal de sodio.

50 El término cloruro o fosfato alcalino se entiende como una sal de cloruro, fosfato o fosfato ácido de un metal alcalino que incluye, por ejemplo: sodio, potasio y similares.

Ventajosamente, debido a su concentración de agarosa particular, la presente composición de relleno permite lograr una absorción lenta por parte del cuerpo humano, lo que se traduce en un tiempo de permanencia prolongado del relleno en el sitio de inyección, permitiendo una reducción o incluso la eliminación de tratamientos de relleno posteriores. De hecho, los Solicitantes han descubierto sorprendentemente que cuando la agarosa se utiliza en cantidades comprendidas entre 2,6 % y 5 % en peso, la asociación con ácido hialurónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, causa interacción física entre los dos componentes, lo que permite obtener una composición final que tiene un efecto de relleno y un comportamiento *in vivo* particular. De hecho, la agarosa y el componente de ácido hialurónico tienden a formar una estructura entrecruzada, en la que se cruzan entre sí, lo que caracteriza la invención y proporciona excelentes propiedades en términos de viscosidad e inyectabilidad. Por otra parte, *in vivo*, el organismo absorbe rápidamente el ácido hialurónico y dicha estructura entrecruzada con la agarosa permanece. La estructura restante (agarosa) adquiere así una forma física que exhibe canales o túneles (previamente ocupados por el ácido hialurónico) y difiere de la forma que tendría la agarosa si se inyectara sola, sin la combinación con ácido hialurónico. Estos canales proporcionan al relleno inyectado una mayor elasticidad, un alto grado de suavidad y un alto nivel de biodisponibilidad, que de otro modo no pueden lograrse por inyección de agarosa sola a las concentraciones indicadas. Además, la presente composición de relleno exhibe una absorción lenta y también ofrece

excelentes resultados en términos de suavidad y elasticidad cuando se utiliza en cirugía estética que involucra la cara, o áreas particularmente sensibles.

5 En una modalidad, la composición comprende agarosa en cantidades comprendidas entre 2,6 y 4 % en peso, incluso con mayor preferencia entre 3 y 3,6 % en peso. La agarosa es un polímero lineal formado por unidades alternas de D-galactosa y 3,6-anhidro-L-galactosa unidas entre sí por enlaces glucosídicos. Se encuentra disponible comercialmente y puede utilizarse directamente sin procedimientos particulares, tales como purificación o procedimientos similares.

10 En cuanto al ácido hialurónico (Núm. CAS 9004-61-9), este es un glicosaminoglicano no ramificado, obtenido por condensación de miles de unidades disacáridas formadas por residuos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina.

15 En la presente composición, el ácido hialurónico puede estar presente como tal y/o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, prevista como una sal que sea adecuada para la administración *in vivo*. En este sentido, las sales de ácido hialurónico farmacéuticamente aceptables preferidas consisten en sales de metales alcalinos, donde el hialuronato de sodio (Núm. CAS 9067-32-7) se prefiere particularmente.

En cualquier caso, el componente hialurónico (ácido o sal) está presente en cantidades que pueden variar entre 0,1 y 4 % en peso, preferentemente comprendidas entre 0,4 y 0,8 % en peso.

20 Las altas concentraciones del componente hialurónico podrían conducir a una solubilización deficiente, mientras que las concentraciones inferiores a 0,2 % en peso resultarían de poca ventaja para la formación de una estructura entrecruzada eficiente con la agarosa.

25 Se debe enfatizar que en ausencia de dicho componente hialurónico, si se utiliza a las concentraciones indicadas en la presente descripción (es decir, 2,6-5 %), la agarosa sola sería poco inyectable (principalmente debido a su rigidez estructural) y poco tolerable por parte del sujeto (principalmente debido a su rigidez). Sin embargo, la presente composición permite la inyección de altas concentraciones de agarosa (incluso superiores a 2,5 %), logrando efectos ventajosos en cuanto a suavidad, duración en el tiempo y biocompatibilidad en comparación con los rellenos conocidos del estado de la técnica. Por otra parte, el hecho de que la agarosa exhiba túneles o canales *in vivo* puede ser útil también en términos de servir como vehículo para otras sustancias tales como proteínas y aminoácidos, como se describe en detalle a continuación en la presente descripción.

La composición comprende al menos una proteína o un aminoácido.

35 La composición de relleno comprende preferentemente al menos una proteína o un aminoácido en cantidades que pueden variar de 0,01 % a 0,6 % en peso, donde los valores comprendidos entre 0,02 y 0,15 % se prefieren particularmente.

40 En una modalidad, la composición de relleno de la invención comprende la proteína resilina, preferentemente en cantidades comprendidas entre 0,01 y 0,1 % en peso, incluso con mayor preferencia comprendidas entre 0,01 y 0,04 %. La presencia de esta proteína permite aumentar la sensibilidad de los tejidos adyacentes al sitio de inyección, lo que garantiza una mayor estabilidad *in vivo* y por lo tanto mayor duración de los resultados estéticos y/o terapéuticos logrados. En una modalidad igualmente preferida, la composición puede contener, además de o en lugar de la proteína, al menos un aminoácido natural. La presencia de al menos un compuesto aminoacídico es útil particularmente para aumentar la biocompatibilidad de la composición inyectada, al tiempo que permite además reducir los fenómenos no deseados relacionados con la migración del relleno inyectado. La composición comprende preferentemente al menos un aminoácido seleccionado entre los siguientes:

50 isoleucina al 0,25 % o porcentajes inferiores
leucina al 0,4 % o porcentajes inferiores
glicina al 0,4 % o porcentajes inferiores
alanina al 0,3 % o porcentajes inferiores
valina al 0,25 % o porcentajes inferiores
55 lisina al 0,5 % o porcentajes inferiores
serina al 0,35 % o porcentajes inferiores.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la composición de relleno especificada anteriormente en la presente descripción, dicho proceso comprende:

60 a) preparar una solución acuosa de agarosa y una solución acuosa de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
b) llevar las dos soluciones a una temperatura cercana a sus puntos de gelificación,
c) mezclar las dos soluciones especificadas en la etapa b por homogeneización para crear una composición, y
d) hacer que la composición resultante sea isoosmolar con respecto al plasma sanguíneo del sujeto a tratar, mediante la adición de solución salina regulada con fosfato (PBS).

65

- Las soluciones acuosas de agarosa y el componente hialurónico especificadas en la etapa a pueden obtenerse con el uso de agua desionizada o destilada, o preferentemente agua para inyección, prevista como agua estéril, libre de bacterias y conocida en el sector. En una modalidad preferida, dichas soluciones se preparan mediante la disolución de los dos componentes en agua a una temperatura superior a 50 °C, preferentemente comprendida entre 70 y 90 °C.
- 5 La concentración de las dos soluciones obtenidas varía preferentemente entre 0,01 % y 5 %, donde las concentraciones entre 0,1 y 4 % se prefieren particularmente.
- Una vez obtenidas las soluciones especificadas en la etapa a, estas se enfrían a una temperatura cercana a la temperatura de gelificación, para garantizar la interacción eficaz de los dos componentes durante la etapa de
- 10 homogeneización posterior.
- En una modalidad preferida, las dos soluciones se enfrían a una temperatura comprendida entre 30 °C y 50 °C, con mayor preferencia entre 35 °C y 45 °C.
- 15 Las temperaturas inferiores a 30 °C conducirían a la solidificación de las masas, lo que pone en peligro la mezcla posterior de las mismas, mientras que las temperaturas superiores a 50 °C resultarían demasiado lejanas a la temperatura de gelificación de las soluciones.
- El enfriamiento de las soluciones acuosas de agarosa y ácido hialurónico (o su sal) de acuerdo con la etapa b, puede llevarse a cabo mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, tales como un enfriador de inmersión de tipo Peltier.
- 20 Una vez enfriadas, las dos soluciones se mezclan entre sí (etapa c) para obtener una mezcla homogénea, definida como una composición estadísticamente idéntica en cada punto del espacio.
- 25 La homogeneidad de la mezcla es necesaria para permitir la interacción física de los dos componentes y obtener la estructura entrecruzada sólida que caracteriza la presente composición de relleno. La homogeneización se lleva a cabo con el uso de homogeneizadores conocidos en la técnica, por ejemplo, mezcladores de cuchillas giratorias, sondas ultrasónicas o molinos coloidales.
- 30 En una modalidad preferida, dicha etapa se lleva a cabo con el uso de un homogeneizador ultrasónico, ya que permite lograr excelentes resultados en términos de homogeneidad en períodos cortos de tiempo.
- La etapa c generalmente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 20 y 35 °C.
- 35 Una vez obtenida una mezcla homogénea de los dos componentes agarosa y hialurónico, el presente proceso comprende una etapa para ajustar la osmolaridad de dicha mezcla, para hacer que la composición final sea isoosmolar con respecto al plasma sanguíneo del sujeto a tratar (etapa d). Esta etapa es particularmente importante para permitir que la composición, cuando se adhiera *in vivo* a los tejidos adyacentes al sitio de inyección, reduzca las reacciones de defensa y rechazo por parte del cuerpo humano. La osmolaridad es una medida física conocida por el experto en la técnica, que mide la concentración de soluciones químicas en función del número total de moléculas e iones presentes en un litro de solución. El término "isoosmolar" pretende indicar el hecho de que la presente composición tiene sustancialmente el mismo contenido de iones que el plasma sanguíneo.
- 40 En este sentido, la mezcla obtenida en la etapa c se complementa con sales alcalinas donde las sales alcalinas son cloruros y fosfatos presentes en PBS. Las concentraciones de estas soluciones acuosas pueden variar preferentemente entre 0,5 y 0,9 % en el caso de la sal de cloruro y entre 0,1 y 0,4 % en el caso de la sal de fosfato.
- El cloruro se elige preferentemente entre: NaCl, KCl y mezclas de los mismos, mientras que el fosfato consiste preferentemente en fosfato de sodio (Na₃PO₄) y/o fosfato ácido de sodio (NaH₂PCO₄). Se añade la solución conocida en la técnica como "solución salina regulada con fosfato" (PBS), esta solución se define como una solución salina acuosa que contiene cantidades dadas de cloruro de sodio, fosfato de sodio y posiblemente cloruro de potasio. Dicha solución puede prepararse (típicamente cuando sea necesario) o puede adquirirse fácilmente en el mercado lista para el uso.
- 50 La solución acuosa que contiene las sales especificadas anteriormente puede añadirse simplemente mediante mezcla, a una temperatura generalmente comprendida entre aproximadamente 15 °C y 35 °C.
- En una modalidad, el presente proceso comprende además una etapa posterior e de triturar el gel estructurado obtenido en la etapa d. La trituración puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en el sector, que típicamente involucran el uso de tamices de tamaño de malla decreciente y similares. De esta manera, la composición resultante puede obtenerse en forma de microgránulos, que son particularmente adecuados en el caso de que se desee utilizar dispositivos de inyección equipados, por ejemplo, con agujas de diámetros muy pequeños.
- 60 El presente proceso permite obtener una composición final que comprende agarosa (en altas concentraciones) interconectada con moléculas de un componente hialurónico que funciona sustancialmente como un agente de
- 65

deslizamiento. En este sentido, debe mencionarse que una composición que comprende agarosa sola en un material inyectable resultaría estar constituida por cubos de agarosa fuertemente solvatados, con enlaces cortos y rígidos, mientras que si solo el ácido hialurónico o las sales del mismo se emplearan como el único producto, se obtendría un material inyectable que es fácilmente dispersable y, por lo tanto, rápidamente reabsorbido. Ambas situaciones darían como resultado un relleno difícilmente utilizable debido a un nivel de rigidez demasiado alto o a un tiempo de permanencia en el sitio demasiado breve, respectivamente. Sin embargo, debido a la interacción física entre los dos componentes de acuerdo con la presente invención, es posible obtener un producto que comprende agarosa en cantidades comprendidas entre 2,6 % y 5 % en peso, y que una vez inyectado, es capaz de adherirse a los tejidos circundantes, lo que evita los efectos no deseados de migración o inestabilidad.

Además, esta estructura ofrece al paciente la sensación de suavidad y comodidad, que junto con una alta biodisponibilidad y duración en el tiempo hace que la composición obtenida con el presente proceso sea particularmente útil para el tratamiento de la lipoatrofia o para la corrección de imperfecciones causadas por atrofia de la piel (para ejemplo arrugas) o por debilitamiento volumétrico de la piel, también en áreas sensibles tales como los labios o los pómulos.

Como se indicó anteriormente en la presente descripción, el presente relleno puede utilizarse como agente cosmético y como agente terapéutico. La composición de la invención puede administrarse típicamente a un sujeto o paciente mediante inyección directa en la capa profunda de la piel, de modo que funcione como un soporte para esa misma capa, apoyado sobre un tejido de soporte adecuado, por ejemplo el tejido óseo.

A modo de ejemplo, en el caso del rellenado de déficits volumétricos causados por atrofia facial en el curso del tratamiento antirretroviral de pacientes VIH positivos, el relleno se inyecta en la piel subdérmica, apoyado, por ejemplo, sobre la superficie del pómulo. Aunque tiene una alta concentración de agarosa, el relleno puede distribuirse fácilmente debido a la presencia del componente hialurónico y así optimizar las funciones de soporte estético del mismo.

Por lo tanto, en otro aspecto la invención se refiere a la presente composición para el uso como un medicamento, particularmente como un agente de relleno para el uso en el tratamiento de la lipodistrofia, preferentemente atrofia. La composición es preferentemente adecuada para el uso en el tratamiento de la lipoatrofia facial, incluso con mayor preferencia en pacientes VIH positivos sometidos a terapia antirretroviral, que es precisamente lo que determina las alteraciones en la distribución del tejido adiposo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de la presente composición como un agente de relleno cosmético, preferentemente para el uso en el tratamiento de imperfecciones de la piel causadas por atrofia cutánea o subcutánea que incluyen, por ejemplo, arrugas o pérdida de volumen que afecta a los tejidos blandos.

En particular, el presente relleno es adecuado para el tratamiento de arrugas superficiales, medias, medias a profundas y profundas, y en general para todos los tratamientos estéticos necesarios para dar al área afectada un aspecto rejuvenecido o mejorado. Preferentemente, la presente composición es útil como relleno con un efecto de relleno para aumentar el volumen de los pómulos y los labios, o para rellenar los pliegues nasolabiales o para remodelar el mentón y la mandíbula. La composición puede utilizarse además como agente cosmético para remodelar las manos, o más generalmente como agente cosmético para áreas del cuerpo humano afectadas por la pérdida de volumen de los tejidos blandos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de relleno inyectable que consiste en:
 - a) agarosa en una cantidad entre 2,6 % y 5 % en peso;
 - b) ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad entre 0,1 % y 4 % en peso;
 - c) solución salina regulada con fosfato; y
 - d) opcionalmente al menos una proteína o un aminoácido.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio de ácido hialurónico.
3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la agarosa está presente en una cantidad entre 3 % y 3,6 % en peso.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde está presente al menos una proteína o un aminoácido.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la proteína o el aminoácido está presente en una cantidad entre 0,01 % y 0,6 % en peso.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la proteína consiste en resilina.
7. Un proceso para preparar la composición de relleno inyectable de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, el proceso comprende:
 - a) preparar una solución acuosa de agarosa y una solución acuosa de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada solución tiene un punto de gelificación;
 - b) calentar las soluciones a temperaturas cercanas a sus puntos de gelificación;
 - c) mezclar las soluciones por homogeneización, para crear una composición; y
 - d) añadir sales mediante el uso de una solución salina regulada con fosfato (PBS) a la composición, para hacer de este modo que la composición sea isoosmolar con respecto al plasma sanguíneo de un sujeto a tratar.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las temperaturas están entre 30 °C y 50 °C.
9. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, para el uso como un medicamento para el tratamiento de la atrofia.
10. Un uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como un agente cosmético.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento de áreas del cuerpo humano afectadas por imperfecciones de la piel, por déficits de la dermis de la piel o por debilitamiento volumétrico.