

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 051**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2016 PCT/EP2016/053009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2016 E 16706151 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3256179**

54 Título: **Implantes para esculpir, aumentar o corregir características faciales, tales como la barbilla**

30 Prioridad:

13.02.2015 WO PCT/FR2015/050357

16.02.2015 WO PCT/IB2015/000350

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

16.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROCA MARTINEZ, JEAN-XAVIER y
AYGLON, AURORE**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 774 051 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

Implantes para esculpir, aumentar o corregir características faciales, tales como la barbilla

5 La presente invención se refiere, generalmente, a composiciones inyectables y, más específicamente, se refiere a implantes inyectables para añadir estructura y contorno a la cara inferior, tal como se define en las reivindicaciones.

10 Los rellenos dérmicos son composiciones inyectables y biocompatibles que son muy conocidas por corregir arrugas y pliegues, y añadir volumen a la cara. El ácido hialurónico (AH) se sigue considerando por muchos como uno de los rellenos dérmicos más deseables, ya que no presenta riesgo de reacción alérgica, y es temporal y reversible. La gran mayoría de los rellenos dérmicos basados en ácido hialurónico se han desarrollado específicamente para tratar arrugas y pliegues en la piel. Por ejemplo, el documento US-2010/028437 A describe rellenos dérmicos y subdérmicos basados en ácidos hialurónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente anestésico, tal como la lidocaína. Para que sea útil para el contorno facial o el aumento sustancial de volumen, sería ventajoso aumentar el efecto de volumen de las composiciones, también llamado "lifting". También sería ventajoso maximizar las resistencias de las composiciones a la fricción y a la deformación normal que ocurren en los tejidos blandos de la cara. Una de las desventajas de maximizar estas resistencias, por ejemplo, la elasticidad y la cohesividad, es que se espera que al hacerlo, la viscosidad de las composiciones aumentará hasta el punto en que son difíciles de inyectar con una aguja fina.

20 Por lo tanto, existe una gran necesidad de un implante basado en AH inyectable que esté específicamente diseñado para ser efectivo para añadir un volumen considerable a la cara, por ejemplo, para perfilar la cara inferior, por ejemplo, para aumentar o corregir la barbilla, por ejemplo, para corregir la retrusión de barbilla o, por ejemplo, para aumentar o corregir la nariz. Sería muy ventajoso si dicho implante, a pesar de su alta viscosidad, siguiera siendo fácil de inyectar con una aguja fina.

25 Desde hace mucho tiempo se ha reconocido la forma de la barbilla como una característica importante de la cara, que provoca una fuerte percepción estética que tiende a asociarse con los rasgos de personalidad de un individuo. Una barbilla deficiente que carezca de proyección, habitualmente, se identifica como "barbilla débil", mientras que las barbillas prominentes se identifican como "barbillas fuertes", ambos implicando fuerza de personalidad.

30 Varios estudios sugieren que las caras con proporciones promedio se perciben como las más atractivas, y que las características pequeñas, incluyendo una barbilla pequeña, se interpretan como atractivas en las mujeres, mientras que la barbilla y la mandíbula amplias, como resultado de la madurez, se interpretan como atractivas en los hombres. El aspecto de la barbilla es un determinante del atractivo que se percibe, y puede incluso influir en el bienestar psicosocial de un individuo.

35 El aumento de barbilla se realiza, convencionalmente, mediante la introducción quirúrgica de un implante permanente por encima de la mandíbula. El procedimiento se encuentra entre los procedimientos quirúrgicos estéticos más realizados, según la American Society for Aesthetic Plastic Surgery (Sociedad Americana de Cirugía Plástica Estética - ASAPS), y ha aumentado en un 71 % desde 2010.

40 Una barbilla retrusiva puede ser resultado de cambios en el crecimiento de la tercera parte inferior de la cara durante la madurez, trauma, o envejecimiento facial; esto último puede agudizar las deformaciones o asimetrías ocasionadas por las dos primeras causas. La forma de la mandíbula afecta a la boca, la barbilla y el cuello. A medida que un individuo envejece, la reducción en el soporte estructural de esta región hace que la atrofia del tejido blando sea prominente, agudizando la papada, disminuyendo la prominencia de la barbilla y haciendo que la línea mandibular parezca débil. Las deformidades de barbilla están entre las anomalías óseas más comunes de la cara, la más común siendo la microgenia horizontal, que se caracteriza por la presencia de una altura vertical normal con una barbilla ósea retraída.

45 Como la mandíbula y la barbilla conforman la estructura de la cara inferior, se han explorado durante décadas métodos de aumento para tratar la retrusión de la barbilla y los cambios de contorno de la zona de la barbilla relacionados con la edad, o para tratar la microgenia. Ya que el método para corregir la retrusión de la barbilla es añadir volumen, los métodos de tratamiento han incluido implantes para barbilla, genioplastia e inyección de silicona y rellenos semipermanentes, tales como microesferas de polimetilmetacrilato e hidroxapatita de calcio. Sin embargo, todos estos métodos de tratamiento tienen desventajas. Por ejemplo, los implantes para barbilla y la genioplastia conllevan una cirugía dolorosa que puede no dar como resultado la corrección de la retrusión de la barbilla y la fusión estética de la zona. Este método puede agudizar la resorción e infección óseas, lo que ocasiona que se precise eliminar el implante. La inyección de rellenos semipermanentes tiene contrapartidas entre la capacidad de aumento de volumen y los eventos adversos que se asocian con los rellenos semipermanentes.

Resumen de la invención

50 Por consiguiente, un implante inyectable se proporciona para el esculpido facial, por ejemplo, para un aumento, corrección, regeneración o creación de volumen en la barbilla y otras características faciales en un ser humano, como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona geles estructurales temporales, reversibles, basados en AH, tal como se define en las reivindicaciones, fabricados específicamente para proporcionar un método seguro y mínimamente invasivo, para crear volumen facial o contornos faciales. Los implantes de la presente invención proporcionan mejores propiedades de aumento de volumen y estiramiento con respecto a otros inyectables basados en AH, debido a una combinación de propiedades mecánicas que incluyen alta elasticidad y alta cohesividad, a la vez que son fácilmente inyectables con una aguja fina. Los implantes de la presente invención pueden usarse para la inyección no terapéutica en el espacio subcutáneo y/o supraperióstico. En muchas realizaciones los implantes son moldeables después de la inyección y, por tanto, permiten esculpir, perfilar y conformar a lo largo de las zonas inyectadas, por ejemplo, las zonas de la barbilla y la mandíbula.

Los implantes comprenden una composición que comprende un ácido hialurónico (AH) reticulado con éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE). Las composiciones son adecuadas para inyectarse, por ejemplo, a través de una aguja de calibre fino, y son capaces de aumentar, corregir, o crear volumen o estiramiento en la cara, por ejemplo, la cara inferior, por ejemplo, la barbilla o la mandíbula, o para la cara intermedia, por ejemplo, la nariz.

La concentración de AH es mayor de 20 mg/g. En algunas realizaciones, la concentración de AH es de aproximadamente 21 mg/g, o aproximadamente 22 mg/g, o aproximadamente 23 mg/g, o aproximadamente 24 mg/g, o aproximadamente 25 mg/g, o aproximadamente 26 mg/g, o aproximadamente 27 mg/g, o aproximadamente 28 mg/g, o aproximadamente 29 mg/g, o aproximadamente 30 mg/g, o mayor. En otras realizaciones, la composición tiene una concentración de AH de entre 22,5 mg/g y 27,5 mg/g, por ejemplo, 25,0 mg/g.

En algunas realizaciones, el método añade volumen y estiramiento a la barbilla o la línea mandibular o la nariz del paciente, durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 24 meses después de la administración o inyección en la barbilla o la línea mandibular del paciente. La composición puede moldearse, por ejemplo, mediante manipulación física del tejido cerca del implante, durante un período de tiempo después de la inyección. Las composiciones pueden tener un tiempo de endurecimiento, cuando la composición ya no es moldeable y retiene, sustancialmente, su forma durante la duración del implante, dentro de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas después de implantarse o inyectarse.

En algunas realizaciones, las composiciones, además, incluyen un agente anestésico, por ejemplo, HCl de lidocaína. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir aproximadamente 0,3 % p/p de HCl de lidocaína.

En las realizaciones preferidas, las composiciones comprenden un gel de ácido hialurónico, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 25 mg; y clorhidrato de lidocaína, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3 mg, en un tampón fosfato (pH 7,2), preferiblemente en un volumen q.s. de 1 ml.

Las composiciones se elaboran con una mezcla de ácido hialurónico de bajo peso molecular y ácido hialurónico de alto peso molecular. En particular, el ácido hialurónico reticulado se elabora de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de ácido hialurónico de bajo peso molecular antes de ser reticulado con el agente de reticulación. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico reticulado se elabora de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de un ácido hialurónico de bajo peso molecular antes de ser reticulado con el agente reticulante. En algunas realizaciones, el ácido hialurónico reticulado se elabora de aproximadamente 90 % de un ácido hialurónico de bajo peso molecular antes de ser reticulado con el agente reticulante.

Al usar, principalmente, un AH de bajo peso molecular antes de la reticulación, por ejemplo, aproximadamente 50 % o mayor, por ejemplo, aproximadamente 70 % o aproximadamente 90 % de AH de bajo peso molecular, produce un hidrogel más robusto, de mayor duración y moldeable, que tiene una mayor cohesividad y elasticidad y, más específicamente, adecuado para el esculpido y aumento facial, mediante inyección subcutánea o supraperiostica.

En algunas realizaciones, el AH tiene un grado de reticulación de entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 12 %. Por ejemplo, el AH tiene un grado de reticulación de aproximadamente 4 %, o aproximadamente 6 %, o aproximadamente 8 %, o aproximadamente 10 %. En algunas realizaciones, el AH tiene un grado de reticulación de aproximadamente 6,5 %. En otras realizaciones, el AH tiene un grado de reticulación de aproximadamente 7,5 %, o aproximadamente 8,5 %, o aproximadamente 9,5 %, o aproximadamente 10,5 %.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos no terapéuticos para corregir en un paciente la retrusión de la barbilla. Los métodos comprenden, generalmente, la administración por vía supraperiostal, en la barbilla del paciente, de una cantidad eficaz de una composición que comprende ácido hialurónico (AH) reticulado con BDDE, teniendo el AH un grado de reticulación de aproximadamente 10 %, y teniendo una concentración de AH mayor de 20 mg/g. Por ejemplo, en una realización preferida, la concentración de AH es de aproximadamente 25 mg/g.

En una realización específica, las composiciones comprenden ácido hialurónico (NaAH) de bajo peso molecular reticulado con aproximadamente 10 % de BDDE (p/p), y se formulan con una concentración de aproximadamente 25 mg/g con 0,3 % de clorhidrato de lidocaína (p/p) en un tampón fosfato, pH 7,2, y se suministra en una jeringa de 1 ml de COC (copolímero de olefina cíclica).

Las composiciones son extraíbles a través de una aguja de calibre fino, por ejemplo, una aguja que tenga un Gauge de 25G, 26G, 27G, 28G, 29G o 30G. En una realización específica, la aguja es una aguja de Gauge 27 x 13 mm / 27 G1/2 x 26 mm.

Una fuerza de extrusión es la fuerza (en Newtons N) necesaria para extrudir la composición desde su jeringa a una cierta velocidad. Con la jeringa de 1 ml de COC que se suministra, y una aguja TSK 27G x 13 mm, la fuerza de extrusión de las composiciones de esta invención puede ser de entre aproximadamente 4 N y aproximadamente 15 N, a 13 mm/min, que se considera muy baja. Por ejemplo, la fuerza de extrusión puede ser de entre aproximadamente 7 N y aproximadamente 12 N y, preferiblemente, entre aproximadamente 8 N y aproximadamente 10 N.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos no terapéuticos para perfilar o corregir una característica facial, por ejemplo, una barbilla retraída de un individuo. Los métodos comprenden, por ejemplo, la etapa de administrar por vía subcutánea a una zona de tratamiento del paciente, una cantidad eficaz, por ejemplo, aproximadamente 1,0 ml o más, por ejemplo, aproximadamente 2,0 ml o más, por ejemplo, aproximadamente 3,0 ml o más, por ejemplo, 4,0 ml, de una composición de la invención. La característica facial a mejorar o perfilar puede ser una barbilla, por ejemplo, una barbilla retraída de un paciente. El área de tratamiento puede incluir un área seleccionada del grupo que consiste en el pognion, el mentón, el surco prejowl izquierdo, el surco prejowl derecho y el pliegue sublabial. El tratamiento puede comprender la administración de la composición en dos o más de las áreas de tratamiento.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un perfil facial y marcas de referencia para calcular el ángulo G-Sn-Pog de un paciente.

La Figura 2 muestra el Ángulo de Burstone de una barbilla promedio.

Descripción detallada

Algunos términos que se utilizan en la especificación tienen como objetivo referirse a las siguientes definiciones, como se detalla a continuación. En donde la definición de términos departa del significado del término utilizado comúnmente, el solicitante tiene como objetivo utilizar las definiciones que se proporcionan a continuación, a menos que se indique específicamente.

El término “aproximadamente”, en el contexto de los valores numéricos, será fácilmente comprendido por el experto en la técnica y, preferiblemente, significa que los valores específicos pueden modificarse un +/- 10 %. En lo que respecta a intervalos de puntos finales, el modificador “aproximadamente”, preferiblemente, significa que el punto final inferior puede reducirse un 10 %, y el punto final superior aumentarse un 10 %. También se contempla que cada valor numérico o intervalo que se describe en esta solicitud puede ser absoluto, es decir, que el modificador “aproximadamente” se puede eliminar.

Todos los números que expresan en la presente memoria “peso molecular” de AH deben entenderse como que indican el peso molecular promedio en peso (Mw) en daltons.

El peso molecular de AH se calcula a partir de una medición de viscosidad intrínseca utilizando la siguiente relación de Mark Houwink:

$$\text{Viscosidad intrínseca (L/g)} = 9,78 \times 10^{-5} \times \text{Mw}^{0,690}.$$

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

A menos que se indique de cualquier otra forma, el peso molecular se refiere al peso molecular promedio en peso (Mw). El AH utilizado para elaborar las composiciones de la presente invención puede comprender una mezcla de AH de alto peso molecular, AH de bajo peso molecular y/o AH de medio peso molecular, en donde el AH de alto peso molecular tiene un peso molecular mayor de aproximadamente 2.000.000 Da (o una viscosidad intrínseca mayor de 2,2 Lg), y en donde el AH de bajo peso molecular tiene un peso molecular menor de aproximadamente 1.000.000 Da (o una viscosidad intrínseca menor de 1,4 L/g). Por ejemplo, el AH de alto peso molecular en las presentes composiciones puede tener un peso molecular promedio en el intervalo de aproximadamente 2 MDa a aproximadamente 4,0 MDa, por ejemplo, aproximadamente 3,0 MDa (2,9 L/g). En otro ejemplo, el AH de alto peso molecular puede tener un peso molecular promedio de entre aproximadamente 2,4 MDa y aproximadamente 3,6 MDa, por ejemplo, aproximadamente 3,0 MDa. El AH de alto peso molecular puede tener una viscosidad intrínseca mayor de aproximadamente 2,2 L/g, por ejemplo, entre aproximadamente 2,5 L/g y aproximadamente 3,3 L/g.

El AH de bajo peso molecular puede tener un peso molecular de entre aproximadamente 200.000 Da (0,2 MDa) y menos de 1,0 MDa, por ejemplo, entre aproximadamente 300.000 Da (0,3 MDa) y aproximadamente 750.000 Da (1,1 L/g), hasta,

pero no excediendo, 0,99 MDa (1,4 L/g). El AH de bajo peso molecular puede tener una viscosidad intrínseca menor de aproximadamente 1,40 L/g, por ejemplo, entre aproximadamente 0,6 L/g y aproximadamente 1,2 L/g.

5 Preferiblemente, no hay superposición entre la distribución del peso molecular de los materiales del AH de bajo y alto peso molecular.

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

10 En un aspecto de la invención, las composiciones comprenden un AH que tiene un componente de alto peso molecular y un componente de bajo peso molecular, y el componente de alto peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso al menos dos veces el peso molecular promedio en peso del componente de bajo peso molecular.

15 El “grado de reticulación” como se utiliza en la presente memoria, se refiere a las uniones intermoleculares que unen las moléculas de polímero de AH individuales, o cadenas de monómero, a una estructura permanente, o como se describe en la presente memoria, la composición de relleno de tejido blando. Además, el grado de reticulación para los fines de la presente descripción se define, además, como la relación en peso porcentual del agente de reticulación a las unidades monoméricas de AH dentro la parte reticulada de la composición basada en AH. Se mide por la relación en peso de reticulante a los monómeros de AH.

20 El “AH no reticulado”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a las moléculas individuales de polímero de AH que no están reticuladas. El AH no reticulado, generalmente, permanece soluble en agua. Opcionalmente, puede incluirse también una fracción de AH no reticulado en las composiciones, por ejemplo, para actuar como lubricante y facilitar la inyección en los tejidos faciales. Una composición de este tipo puede comprender una fracción de AH no reticulado, en donde el AH no reticulado añadido AH se presenta en una concentración de entre aproximadamente 0,1 mg/g y aproximadamente 3 mg/g. Preferiblemente, el AH no reticulado puede presentarse en una concentración de entre aproximadamente 0,2 mg/g y aproximadamente 1,5 mg/g.

25 En otras realizaciones, no había AH no reticulado presente en los geles, o al menos no se añade AH no reticulado a los geles para actuar como lubricante.

30 Las composiciones descritas en la presente memoria muestran un elevado nivel de elasticidad, que se expresa como valor de módulos elásticos (G') medidos mediante una reología de oscilación con una tensión del 0,8 %, usando un sistema de placa cónica, y medidos en un intervalo de frecuencias. En algunas realizaciones, los módulos elásticos de las composiciones medidos a una frecuencia de 5 Hz, son desde aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 900 Pa. Esto se considera como una alta elasticidad en el contexto de rellenos dérmicos basados en AH y contribuye al efecto de lifting, al hacer que el implante sea más resistente a la deformación por cizallamiento.

35 La cohesividad se refiere a la capacidad del gel de permanecer unido a sí mismo, por ejemplo, lo que significa la resistencia al corte y la capacidad de alargar o comprimir el gel sin separarse en piezas. La cohesividad de los geles, según la presente invención, se puede cuantificar de la siguiente manera (cf. Derek Jones “Injectable Fillers: Principles and Practice”, Wiley, 2011, Capítulo 3). Se coloca una pequeña muestra del gel (p. ej., 1 ml) sobre la superficie plana de un reómetro. La muestra se coloca de manera que forme un pequeño montón. Se coloca una placa superior móvil sobre la muestra, para que la muestra se cubra completamente, p. ej., cuando se mire a la placa en una dirección perpendicular a la superficie del reómetro, no se puede ver la muestra. Para asegurarse de esto, se debe elegir un tamaño de placa que sea mayor que el tamaño de la muestra. Idealmente, el centro de la placa se coloca sobre la muestra. Por lo general, para 1 ml de material en gel, se usa una placa superior de 25 mm de diámetro.

40 En la siguiente etapa de la medición, se ajusta entonces el hueco entre la placa móvil y la superficie a 2,5 mm. Mientras se mueve lenta y constantemente la placa desde esta posición inicial hacia un ancho de hueco de 0,9 mm en 2 minutos, uno registra la fuerza (F_n) que ejerce la muestra en una dirección normal sobre la placa.

45 Una vez que se alcanza la anchura de hueco de 0,9 mm, se deja que el sistema repose durante 12 minutos. Durante este tiempo, se continúa la medición. Se realizan cinco mediciones. Para normalizar las fuerzas medidas, se promedian (media aritmética) los 5 valores F_n iniciales de prueba medidos, y este promedio resultante se sustrae de todos los otros puntos de datos. La fuerza máxima al final sobre la parte de compresión de esta prueba (cuando alcanza el ancho mínimo de hueco de 0,9 mm entre la placa superior y el plano) se denomina la fuerza de compresión y es el valor característico para determinar la cohesividad del gel.

50 Específicamente, una fuerza de 20 gmf (0,1962 N) o más, indica un material cohesivo en el sentido de la presente invención. Por lo general, los geles con menores valores de fuerza de compresión, generalmente, no se consideran cohesivos en el contexto de la presente invención. La precisión de esta medición es del orden de ± 5 gmf. En el contexto de esta invención, la formulación inyectable tiene una alta cohesividad de al menos aproximadamente 60 gmf, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 200 gmf. Por ejemplo, en una realización preferida, la cohesividad está entre aproximadamente 60 y aproximadamente 100 gmf, lo que dará al implante una alta resistencia a la presión y a las fuerzas normales en los tejidos blandos de la cara.

65

En el contexto de un relleno dérmico, la cohesividad, como se definió anteriormente, contribuirá a la capacidad de estiramiento (clínicamente denominado efecto de aumento de volumen/abultamiento) proporcionado clínicamente por el gel, junto con su módulo elástico G'. Aunque los geles cohesivos pueden mostrar un buen efecto de aumento de volumen, los materiales no cohesivos, o de cohesión débil, con un módulo elástico similar presentan una menor capacidad de estiramiento, debido a que el material en forma de gel no cohesivo se dispersa más que un material en forma de gel más cohesivo cuando se somete a compresión vertical. En el contexto de esta invención, las composiciones exhiben tanto niveles altos de módulo elástico como niveles altos de cohesividad, para maximizar el efecto de lifting tras el implante.

En ciertas realizaciones ilustrativas ventajosas, los presentes implantes o rellenos, por lo general, comprenden una composición cohesiva y estéril que es implantable por vía subcutánea o supraperiostial hacia la zona de la barbilla, nariz o línea mandibular del paciente que lo necesite, por ejemplo, un paciente que desee un mejor perfil facial o una barbilla más fuerte. La composición comprende, generalmente, un ácido hialurónico (AH) reticulado, que se reticula con éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE); y la concentración de AH de la composición es mayor de 20 mg/g. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la concentración de AH es aproximadamente 22,5 mg/g, o aproximadamente 25 mg/g, o aproximadamente 27,5 mg/g. El AH utilizado para la reticulación puede elaborarse con una mezcla de ácido hialurónico de bajo peso molecular y ácido hialurónico de alto peso molecular. En algunas realizaciones, las composiciones tienen un módulo elástico de entre aproximadamente 500 Pa y aproximadamente 900 Pa a 5 Hz, y una cohesividad por encima de aproximadamente 60 gmf. Ventajosamente, en algunas realizaciones, las composiciones muestran una fuerza de extrusión de entre aproximadamente 4 N y aproximadamente 15 N, por ejemplo, de entre aproximadamente 8 N y aproximadamente 10 N, a 13 mm/min con una jeringa de 1 ml de COC, y una aguja de 27G x 13 mm.

En un aspecto de la invención, se proporcionan implantes basados en AH que tienen una capacidad de estiramiento mejorada, en relación con los rellenos dérmicos comerciales basados en AH. Los presentes implantes se describen, de forma alternativa, en la presente descripción, en algunos casos, como rellenos dérmicos y rellenos subdérmicos. Los implantes y rellenos de la presente invención están basados en ácidos hialurónicos (AH) y sales farmacéuticamente aceptables de AH, por ejemplo, hialuronato de sodio (NaAH). También se proporcionan métodos para elaborar estas composiciones y métodos de uso de estas composiciones.

Como se usa en la presente memoria, ácido hialurónico (AH) puede referirse a cualquiera de sus sales de hialuronato, e incluye, pero no se limita a, hialuronato de sodio (NaAH), hialuronato de potasio, hialuronato de magnesio, hialuronato de calcio y combinaciones de los mismos. En esta invención pueden usarse tanto el AH como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

Las presentes composiciones pueden elaborarse mediante las etapas de proporcionar material de AH purificado, por ejemplo, en forma de fibras de NaAH; el material de AH que tenga un peso molecular deseado, por ejemplo, una mezcla de AH de bajo peso molecular y alto peso molecular en una relación deseada, hidratando el material de AH; y reticular el material de AH hidratado con un agente de reticulación adecuado en la relación deseada para formar un gel basado en AH reticulado. Después, el gel puede neutralizarse y dilatarse. Si se desea, puede añadirse una solución que contenga lidocaína, preferiblemente una sal ácida de clorhidrato de lidocaína, para formar un gel de AH/lidocaína. El gel puede homogeneizarse, por ejemplo, mediante batido o mezclado con una fuerza de cizallamiento. A continuación, la composición homogeneizada se puede envasar en jeringas. Posteriormente, las jeringas se esterilizan mediante autoclave a una temperatura y presión eficaces. Por ejemplo, las composiciones se esterilizan mediante autoclave, por ejemplo, exponiéndolas a temperaturas de al menos aproximadamente 120 °C a aproximadamente 130 °C, y/o a presiones de al menos aproximadamente 82,7 kPa (12 pounds per square inch [libras por pulgada cuadrada - PSI]) a aproximadamente 137,9 kPa (20 PSI) durante un período de al menos aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 15 minutos. Las jeringas esterilizadas se envasan junto con una aguja de calibre fino para que las utilice un médico.

Más específicamente, la materia prima inicial de AH puede comprender fibras o polvo de NaAH, por ejemplo, fibras de NaAH de origen bacteriano. Alternativamente, el material de AH puede ser de origen animal, por ejemplo, de tipo panales de gallos. Se contempla que el material de AH pueda ser una combinación de materias primas que incluyen AH, y al menos otro polisacárido, por ejemplo, otro glicosaminoglicano (GAG).

En un método de elaboración de las composiciones, las fibras de NaAH puras y secas se hidratan en una solución alcalina para producir un gel de NaAH no reticulado. Cualquier solución alcalina adecuada puede usarse para hidratar el NaAH en esta etapa, por ejemplo, pero sin limitarse a, soluciones acuosas que contengan hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), bicarbonato de sodio (NaHCO₃), hidróxido de litio (LiOH) y similares. El gel alcalino resultante tendrá un pH por encima de 7,5. El pH del gel alcalino resultante puede ser un pH mayor de 9, o un pH mayor de 10, o un pH mayor de 12, o un pH mayor de 13.

La siguiente etapa del proceso de elaboración puede incluir la etapa de reticular el gel de NaAH alcalino hidratado con un agente reticulante adecuado. El agente reticulante puede ser cualquier agente conocido por ser adecuado para reticular polisacáridos y sus derivados a través de sus grupos hidroxilo. Un agente reticulante particularmente adecuado es el éter diglicidílico de 1,4-Butanodiol (BDDE).

En otra realización, la reticulación del AH se logra durante la hidratación de las fibras de AH, al hidratar las fibras combinadas de alto y bajo peso molecular en una solución alcalina que contenga un agente reticulante, por ejemplo, BDDE.

El grado de reticulación en el componente de AH de las presentes composiciones es de al menos aproximadamente 4 %, y es de hasta aproximadamente 12 % de BDDE/AH, p/p, por ejemplo, aproximadamente 10 %, por ejemplo, aproximadamente 8 %, por ejemplo, aproximadamente 6 %, por ejemplo, aproximadamente 4 %. En una realización específica, el grado de reticulación es de aproximadamente 6,5 %. En algunas realizaciones, el AH tiene un grado de reticulación de aproximadamente 6,5 %. En otras realizaciones, el AH tiene un grado de reticulación de aproximadamente 7,5 %, o aproximadamente 8,5 %, o aproximadamente 9,5 %, o aproximadamente 10,5 %.

Los geles de AH reticulado hidratado se pueden dilatar para obtener la concentración de AH deseada. Esta etapa puede lograrse neutralizando el gel de AH hidratado reticulado, por ejemplo, añadiendo una solución acuosa que contenga un ácido, tal como HCl. Posteriormente, los geles se dilatan en una solución phosphate buffered saline (salina tamponada con fosfato - PBS) durante un tiempo suficiente y a una temperatura baja.

Los geles pueden ahora purificarse por medios convencionales, tales como diálisis contra un tampón fosfato o precipitación de alcohol, para recuperar el material reticulado, para estabilizar el pH del material y para eliminar cualquier agente reticulante sin reaccionar. Puede agregarse agua adicional o una solución acuosa ligeramente alcalina para llevar la concentración del AH en la composición a una concentración deseada. La concentración de AH de las composiciones se ajusta por encima de 20 mg/g, por ejemplo, a aproximadamente 25 mg/g. En otras realizaciones, la concentración de AH se ajusta para producir una concentración de AH de aproximadamente 21 mg/g, aproximadamente 22 mg/g, aproximadamente 23 mg/g, aproximadamente 24 mg/g, aproximadamente 26 mg/g, aproximadamente 27 mg/g, aproximadamente 28 mg/g, aproximadamente 29 mg/g, o aproximadamente 30 mg/g.

En realizaciones en las que un agente anestésico vaya a incluirse en la composición final, tales como lidocaína, el pH de los geles de AH reticulados purificados puede ajustarse para hacer que el gel se vuelva ligeramente alcalino, de manera que los geles tengan un pH de más de aproximadamente 7,2, por ejemplo, aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0. Esta etapa puede lograrse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, añadiendo una cantidad adecuada de NaOH, KOH, NaHCO₃ o LiOH diluidos, a los geles o a cualquier otra molécula, solución y/o composición tamponadora alcalinas.

A continuación, se agrega una cantidad eficaz del anestésico, por ejemplo, lidocaína, tal como HCl de lidocaína, a los geles de NaAH reticulados purificados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el HCl de lidocaína se proporciona en forma de polvo que se solubiliza con water for injection (agua para inyección - WFI). Los geles se mantienen neutros con un tampón, o por ajuste, con NaOH diluido, para que la composición de AH/lidocaína final tenga un pH deseado sustancialmente neutro. Las composiciones finales que incluyen lidocaína pueden tener una concentración de lidocaína de entre al menos aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 5 %, por ejemplo, aproximadamente 2 % en peso de la composición, o en otro ejemplo, aproximadamente 0,3 %.

Después de añadir el HCl de lidocaína o, de forma alternativa, durante la adición del HCl de lidocaína, los geles o composiciones de AH/lidocaína se homogeneizan para crear geles de AH/lidocaína altamente homogéneos que tienen una consistencia y estabilidad deseadas. Preferiblemente, la etapa de homogeneización comprende mezclar, agitar o batir los geles con una fuerza de cizallamiento controlada, para obtener mezclas sustancialmente homogéneas.

Después de homogeneizar la composición de AH, se puede añadir a la composición una cantidad de solución o gel de AH no reticulado, para aumentar la lubricidad.

En algunas realizaciones, no se agrega después de la homogeneización ninguna solución de AH no reticulado a la composición.

5 Las composiciones pueden introducirse posteriormente en jeringas y esterilizarlas. Las jeringas útiles, según la presente descripción, incluyen cualquier jeringa conocida en la técnica, capaz de suministrar composiciones de rellenos dérmicos viscosos. Las jeringas, generalmente, tienen un volumen interno de aproximadamente 0,4 ml a aproximadamente 3 ml, más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 1,5 ml, o entre aproximadamente 0,8 ml y aproximadamente 2,5 ml. Este volumen interno se asocia con un diámetro interno de la jeringa, que desempeña un papel clave en la fuerza de extrusión necesaria para inyectar composiciones de rellenos dérmicos de alta viscosidad. Los diámetros internos son, generalmente, de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 9 mm, más preferiblemente de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 6,5 mm, o de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 8,8 mm. Además, la fuerza de extrusión necesaria para suministrar las composiciones de AH desde la jeringa depende del calibre de la aguja. Los calibres de agujas utilizados, generalmente, incluyen calibres de entre aproximadamente 18G y aproximadamente 40G, más preferiblemente aproximadamente 25G a aproximadamente 33G, o de aproximadamente 25G a aproximadamente 30G. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones se envasan en una jeringa de 1 ml, y se inyectan usando una aguja de 27G.

20 Un método preferido para la esterilización de las jeringas llenas es por autoclave. El autoclave se puede lograr aplicando una mezcla de calor, presión y humedad a una muestra que necesite esterilización. Para esta etapa se pueden usar muchas temperaturas, presiones y tiempos de ciclo diferentes. Por ejemplo, las jeringas llenas pueden esterilizarse a una temperatura de al menos aproximadamente 120 °C a aproximadamente 130 °C, o más. Se puede, o no, utilizar humedad. En algunas realizaciones, la presión que se aplica depende de la temperatura utilizada en el proceso de esterilización. El ciclo de esterilización puede ser de al menos aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, o más.

25 Otro método de esterilización incorpora el uso de una especie gaseosa que es conocida por destruir o eliminar agentes transmisibles. Preferiblemente, el óxido de etileno se utiliza como gas de esterilización, y es conocido en la técnica por ser útil en la esterilización de dispositivos y productos médicos.

30 Otro método de esterilización incorpora el uso de una fuente de irradiación que es conocida en la técnica por destruir o eliminar agentes transmisibles. Un haz de irradiación se dirige a la jeringa que contiene la composición de AH, y la longitud de onda de energía destruye o elimina los agentes transmisibles no deseados. La energía preferida útil incluye, pero no se limita a, luz ultravioleta (UV), irradiación gamma, luz visible, microondas, o cualquier otra longitud de onda o banda de longitudes de onda que destruya o elimine los agentes transmisibles no deseados, preferiblemente, sin alterar o degradar sustancialmente la composición de AH.

35 Preferiblemente, las presentes composiciones también permanecen estables cuando se almacenan durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, muchas de las presentes composiciones tienen una vida útil de aproximadamente 6 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 18 meses, o aproximadamente 24 meses o más, cuando se almacenan a una temperatura de entre aproximadamente 2 y 25 °C. En una realización específica, las composiciones son estables a una temperatura de entre 2 y 25 °C durante un periodo de al menos 18 meses. En otra realización específica, las composiciones son estables a una temperatura de entre 2 y 25 °C durante un período de al menos 24 meses.

45 La técnica de inyección de las presentes composiciones puede variar en función del ángulo y orientación del bisel, y de la cantidad administrada. En general, las composiciones de la presente se inyectan por vía subcutánea y/o supraparióstica para aumentar la proyección de la barbilla, limitándose el tratamiento al pogonion, el mentón (aspecto inferior de la barbilla), los surcos prejowl (izquierdo y derecho) y el pliegue sublabial (mentoniano), para lograr la corrección óptima y el contorno estético de la barbilla. El investigador determinará el volumen de inyección adecuado pero, por lo general, sin exceder un volumen total máximo de aproximadamente 4,0 ml para la suma de tratamientos iniciales y complementarios. Se permite un total de hasta aproximadamente 4,0 ml para tratamiento repetido. No se permite inyectar más de aproximadamente 2,0 ml en una sola zona de tratamiento en cualquier sesión de tratamiento, en donde las zonas de tratamiento se definen como el pogonion, el mentón, los surcos prejowl (izquierdo y derecho) y el pliegue sublabial (mentoniano).

55 Antes de la inyección de las presentes composiciones, la zona de tratamiento debe ser cuidadosamente desinfectada para asegurar que no exista contaminación con bacterias o cuerpos extraños (p. ej., maquillaje, talco de los guantes) del relleno inyectable.

60 A continuación, se debe acoplar la aguja de 27G 1/2"/27 G x 13 mm suministrada a la jeringa (según las instrucciones de uso). Antes de inyectar las presentes composiciones, la varilla del émbolo debe presionarse hasta que el producto fluya visiblemente fuera de la aguja, y limpiar cualquier exceso con una gasa estéril.

65 Las presentes composiciones se inyectan como sigue: Inyectar las presentes composiciones lentamente, y observar la piel por si hay señales de cambio de color o de decoloración. Observar al sujeto por si hay dolor o incomodidad. Inyectar las presentes composiciones de forma suave y medida. Insertar la aguja teniendo en cuenta la anatomía vascular local en el sitio de la inyección. Aspirar para asegurarse de que no haya reflujo sanguíneo que sugiriera una ubicación intravascular de la punta de la aguja.

El pogonion puede inyectarse por vía supraperióstica utilizando múltiples bolos pequeños. El mentón puede inyectarse por vía supraperióstica utilizando múltiples bolos pequeños. Los surcos prejowl (izquierdo y derecho) pueden inyectarse utilizando una técnica de abanico subcutáneo profundo. El pliegue sublabial (mentoniano) puede inyectarse utilizando un hilo subcutáneo lineal, retrógrado o anterógrado.

Cuando se completa el tratamiento, el sitio tratado puede masajearse suavemente para asegurarse de que el producto se distribuya uniformemente y se adapte al contorno de los tejidos circundantes. Si se produce una sobrecorrección, masajear suavemente el área entre sus dedos o contra un hueso subyacente, para obtener resultados óptimos.

Las presentes composiciones no han de inyectarse en los vasos sanguíneos (intravascular). La introducción de ácido hialurónico en la vasculatura puede ocluir los vasos, y podría causar el infarto o una embolización. Los síntomas de las oclusiones vasculares y de la embolización incluyen un dolor que es desproporcional al procedimiento, o que está alejado del sitio de inyección, blanqueamiento inmediato que se extiende más allá del área inyectada y que puede representar una distribución vascular tributaria, y cambios de color que reflejen tejido isquémico, tal como una apariencia oscura o reticular.

Inyectar el producto demasiado superficialmente o en grandes volúmenes en un área pequeña, puede resultar en bultos visibles y persistentes, y/o en decoloración.

Cuando se utilice una técnica de retrogradación, inyectar las presentes composiciones aplicando presión uniforme sobre la varilla del émbolo, mientras se retira lentamente la aguja. Es importante que se termine de inyectar justo antes de que la aguja salga de la interfase subcutánea/dérmica, para evitar que el material se escape o que termine demasiado superficialmente en la piel. Cuando se utilice una técnica anterógrada, se debe asegurar que la aguja esté en el tejido subcutáneo antes de comenzar la inyección.

Si la aguja se bloquea, no aumentar la presión sobre la varilla del émbolo, sino detener la inyección y reemplazar la aguja.

Si el área tratada se inflama inmediatamente después de la inyección, se puede aplicar una bolsa de hielo al sitio durante un breve período. Si los sujetos informan de reacciones inflamatorias que persisten durante más de 1 semana, o de cualquier otro efecto secundario que se desarrolle, el profesional médico debería usar un tratamiento adecuado.

En realizaciones preferidas, las presentes composiciones comprenden un gel de ácido hialurónico, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 25 mg; y clorhidrato de lidocaína, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3 mg, en un tampón fosfato (pH 7,2), preferiblemente en un volumen q.s. 1 ml, precargado en, p. ej., una jeringa de 1 ml de un solo uso, en donde el gel de ácido hialurónico esté reticulado con BDDE. Esta jeringa precargada de un solo uso de, p. ej., 1 ml, puede incluirse en un kit (envase tipo blister) junto con dos agujas de un solo uso (p. ej., agujas 27G 1/2"/27G x 13 mm). El contenido de la jeringa se puede esterilizar mediante calor húmedo. Las agujas de un solo uso se pueden esterilizar mediante radiación.

Las presentes composiciones son implantes inyectables destinados a la regeneración y creación de volumen facial, p. ej., en la zona de la barbilla y de la mandíbula. La presencia de lidocaína tiene como fin reducir el dolor al sujeto durante el tratamiento.

Ejemplo 1

Fabricación de un implante inyectable según una realización de la invención

Se pesan fibras predeseccadas de hialuronato de sodio (NaAH) (0,9 g) con un peso molecular de aproximadamente 0,9 MDa a un primer receptáculo.

Se pesan fibras predeseccadas de NaAH (0,1 g) con un peso molecular de aproximadamente 3,0 MDa a un segundo receptáculo.

Los dos diferentes grados de NaAH se combinan y diluyen en un 1 % de solución de hidróxido sódico, y se mezcla durante una a dos horas a entre 20 °C y 50 °C, para obtener un gel de AH alcalino sustancialmente homogéneo.

En un receptáculo separado, el agente reticulante seleccionado, éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE), se diluye en un 1 % de solución de hidróxido de sodio en una concentración final de 10 % de BDDE (p/p).

Se añadió al gel de AH alcalino 10 % (p/p) de BDDE (1 g de la solución de BDDE previamente preparada). La mezcla resultante se homogeneiza mecánicamente.

La mezcla se mantiene, a continuación, a 50 °C durante 3 a 4,5 horas.

El polímero de AH reticulado resultante se sumerge, a continuación, en un tampón fosfato (PB) que contiene ácido clorhídrico, para estabilizar el pH.

El polímero de AH reticulado obtenido de esta manera se sumerge, a continuación, en baños de tampón fosfato para eliminar el agente de reticulación sin reaccionar y el AH, proporcionando el hidrogel purificado, en donde el grado de reticulación es de aproximadamente 6,5 %.

Opcionalmente, el material de AH seco que tiene un alto peso molecular se hidrata en 1 litro de tampón fosfato para obtener un gel de AH no reticulado. Este gel de AH no reticulado puede agregarse a la composición de AH reticulado, para representar hasta un 5 % (p/p) de la concentración de AH total.

El hidrogel obtenido, a continuación, se homogeneiza mecánicamente para asegurar la homogeneidad final, y se envasa en jeringas que se esterilizan en un autoclave.

El gel obtenido es una composición inyectable que se puede administrar por vía subcutánea o supraperiosteal a través de una aguja de calibre fino (p. ej., Gauge 27). La composición es útil para restaurar, perfilar o crear volumen facial, por ejemplo, en la barbilla, la zona de la mandíbula o la nariz de una persona, como se describe en otras partes de la presente memoria.

En un aspecto de la invención, se proporcionan métodos no terapéuticos para mejorar el perfil facial del paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos para cambiar el ángulo facial G-Sn-Pog de una persona, por ejemplo, para aumentar el ángulo facial G-Sn-Pog de una persona. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento para corregir la retrusión de barbilla en un paciente. En algunas realizaciones de la invención, el paciente se trató un ángulo facial G-Sn-Pog antes del tratamiento de menos de aproximadamente 165°. Después del tratamiento, el paciente tiene un ángulo facial G-Sn-Pog aumentado, es decir, un ángulo facial mayor que el ángulo facial inicial antes del tratamiento. En una realización, el paciente tiene un ángulo G-Sn-Pog de aproximadamente 169° o mayor después de la etapa de administración. El ángulo G-Sn-Pog puede medirse utilizando equipos y cálculos convencionales, por ejemplo, puede basarse en cálculos del ángulo facial derivados a partir de imágenes digitales del paciente, por ejemplo, utilizando equipos Canfield de imagenología facial científica. La Figura 1 muestra el perfil facial y las marcas de referencia para calcular el ángulo G-Sn-Pog de un paciente, que se puede utilizar para diagnosticar o determinar la presencia y/o grado de retrusión de barbilla, utilizando métodos conocidos.

Los métodos comprenden, generalmente, administrar en al menos un área de tratamiento de la cara del paciente, una cantidad eficaz de una composición que comprende ácido hialurónico (AH) reticulado con BDDE, teniendo el AH un grado de reticulación de aproximadamente 6,5 %, o aproximadamente 10 %, y teniendo una concentración de AH mayor de 20 mg/g.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos de tratamiento no terapéuticos, comprendiendo los métodos administrar una composición, tal como se describe en la presente memoria, en al menos un área de tratamiento de la cara de un paciente, en donde el paciente tenga un ángulo facial G-Sn-Pog de 145° a 165°. El valor del ángulo facial puede basarse en los cálculos de ángulos faciales derivados de imágenes digitales del paciente, o utilizando otras técnicas. Según algunas realizaciones, la etapa de administrar los resultados en el paciente que tenga un ángulo G-Sn-Pog aumentado en relación al ángulo facial G-Sn-Pog del paciente antes del tratamiento, por ejemplo, inmediatamente antes de la etapa de administración. En algunas realizaciones, el paciente tiene un ángulo G-Sn-Pog aumentado durante un período de tiempo en el intervalo de al menos aproximadamente 3 meses, o más preferiblemente, durante al menos aproximadamente 6 meses, por ejemplo, durante aproximadamente 9 meses a aproximadamente 24 meses, después de la etapa de administración. Por ejemplo, el paciente tiene un ángulo G-Sn-Pog aumentado durante al menos aproximadamente 6 meses, o durante al menos aproximadamente 9 meses, o durante al menos aproximadamente 12 meses, o durante al menos aproximadamente 18 meses, o durante al menos aproximadamente 24 meses durante después de la etapa de administración.

En algunas realizaciones, el área de tratamiento es un área seleccionada del grupo que consiste en el pogonion, el mentón, el surco prejowl izquierdo, el surco prejowl derecho y el pliegue sublabial. El tratamiento puede comprender la administración de la composición en dos o más de las áreas de tratamiento. La administración comprende inyectar por vía supraperiosteal o subcutánea las composiciones en una cantidad de entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 3,0 ml, por área de tratamiento. En algunas realizaciones, la cantidad inyectada en un área de tratamiento dada no es superior a 2,0 ml. En algunas realizaciones, la cantidad total inyectada en una sola sesión de tratamiento, sobre todas las áreas de tratamiento, es de entre 2,0 ml y aproximadamente 6,0 ml, por ejemplo, aproximadamente 2,5 ml, aproximadamente 3,0 ml, aproximadamente 3,5 ml, aproximadamente 4,0 ml, aproximadamente 4,5 ml, aproximadamente 5,0 ml, aproximadamente 5,5 ml, o aproximadamente 6,0 ml. En algunas realizaciones, la cantidad administrada en una sola sesión de tratamiento es de aproximadamente 4,0 ml, o menor.

Regeneración y creación de volumen en la barbilla y la mandíbula

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos no terapéuticos para regenerar y crear volumen en la barbilla y la mandíbula, por ejemplo, para esculpir, conformar y perfilar a lo largo de áreas de tratamiento específicas de la cara. Las áreas de tratamiento pueden incluir uno o más del pogonion (el punto más proyectado de la superficie anterior de la barbilla), el mentón (el punto más bajo de la barbilla), los surcos prejowl izquierdo y derecho (muesca

izquierda del antionion y muesca derecha del antionion), y el pliegue sublabial (mentoniano) (el pliegue entre el labio inferior y el mentón).

La forma y proyección de la barbilla contribuye al balance proporcional de la cara, que subyace en el atractivo. Una barbilla que carezca de proyección, habitualmente, se identifica como “barbilla débil”, mientras que las barbillas prominentes se identifican como “barbillas fuertes”, e implican fuerza de personalidad. Varios estudios sugieren que las caras con proporciones promedio se perciben como las más atractivas, y que las características juveniles, que incluyen una barbilla pequeña, se interpretan como atractivas en las mujeres, mientras que una barbilla y una mandíbula fuertes, se interpretan como atractivas en los hombres. La aparición de la barbilla es un determinante del atractivo que se percibe, y puede influir en el bienestar psicosocial de un individuo

Las proporciones promedio se determinan mediante análisis de una representación de los perfiles faciales en una población, e incluyen las distancias y ángulos entre la nariz, el labio y el mentón. Se han utilizado varias marcas de referencia de tejido blando en análisis cefalométricos para medir y diagnosticar desviaciones de parámetros faciales promedio de protrusión y retrusión de barbilla. Se han analizado ampliamente la intersección de los componentes faciales superior y anterior inferiores, y el ángulo que se forma por el punto en la glabella, la subnasal y el pogonion (G-Sn-Pog), para comprender la proyección promedio común de barbilla entre las poblaciones. El Ángulo de Burstone (Figura 2) se definió como aproximadamente 169° para el barbilla promedio, y se confirmó el ángulo aproximado (168° a 169°) en varios estudios.

Las desviaciones de la barbilla promedio, de manera incremental, dan como resultado la percepción de falta de atractivo facial. El análisis de la relación entre el perfil facial y la percepción del atractivo muestra que la prominencia de la barbilla juega un papel principal en esta percepción. Para entender la relación entre el grado de prominencia de barbilla y el atractivo, se presentaron una serie de imágenes de perfil alteradas en incrementos de 2 mm, partiendo de una imagen de perfil idealizada, a un grupo de pacientes ortognáticos de pretratamiento, médicos y gente corriente. Se pidió a los sujetos que evaluaran cada imagen en una escala Likert de 7 puntos en el intervalo desde extremadamente poco atractivo hasta extremadamente atractivo. Las evaluaciones de la atracción percibida disminuyeron un promedio de 0,15 en la escala Likert por cada 2 mm de retrusión de barbilla, y fueron evidentes tras de 4 mm de cambio. El grado de retrusión de barbilla al que se deseaba cirugía fue de 11 mm para los pacientes y los médicos, y 10 mm para gente corriente. La imagen más atractiva fue la que mostró un perfil ortognático ideal con el pogonion de tejido blando en reposo sobre la línea vertical verdadera.

Ejemplo 2

Método para aumentar el ángulo facial G-Sn-Pog en un sujeto que tenga retrusión de barbilla o una barbilla débil

Una composición de la invención se administra como un implante inyectable, mediante inyección por vía subcutánea o supraperióstica en el área de la barbilla y/o de la mandíbula de un paciente masculino de 32 años de edad. El sujeto se queja de tener una “barbilla débil”. El médico mide el ángulo facial del sujeto y determina que el ángulo G-Sn-Pog es de aproximadamente 150°, que es sustancialmente menor que el ángulo Burstone clásico de la barbilla promedio (aproximadamente 169°). La medición se basa en los cálculos de ángulo facial derivados a partir de imágenes digitales obtenidas utilizando equipos y software de visualización Canfield.

El doctor considera que la retrusión de barbilla/mandíbula del sujeto es susceptible de corrección con un tratamiento objetivo que consistente con aumentar la proyección de la barbilla horizontalmente (en la vista del perfil), no alargando ni ensanchando la barbilla.

El doctor considera que puede proporcionar al sujeto un perfil facial más atractivo y una línea mandibular más fuerte utilizando las composiciones implantables descritas en la presente memoria.

El sujeto experimenta tres sesiones de tratamiento, que incluyen tratamiento inicial, tratamiento complementario y tratamiento repetido, como se describe a continuación.

Para cada tratamiento, las áreas de tratamiento incluyen, al menos, una o más de las siguientes áreas de tratamiento: el pogonion (el punto más proyectado sobre la superficie anterior de la barbilla), el mentón (el punto más bajo de la barbilla), el surco prejowl izquierdo (muesca izquierda del antionion), el surco prejowl derecho (muesca derecha del antionion) y/o el pliegue sublabial (el pliegue entre el labio inferior y el mentón).

El doctor implanta no más de 2,0 ml en una única área de tratamiento en cualquiera de las sesiones de tratamiento.

El tratamiento inicial se realiza en el sujeto de la siguiente manera. El doctor utiliza preparación aséptica para la piel y administra anestesia acorde a su práctica estándar. La aplicación de hielo y anestesia tópica puede reducir la incomodidad de la inyección. La anestesia inyectable se limita a las áreas de tratamiento solamente, y se administra con la certeza de no distorsionar las áreas de tratamiento planificadas.

5 El doctor utilizando agujas (27 Gauge x 13 mm/27G ½") que se suministran en un kit, inyecta las composiciones, descritas en la presente memoria, por vía subcutánea y/o supraperióstica, para aumentar proyección de la barbilla (horizontalmente en la vista del perfil), así como para esculpir, perfilar y conformar estéticamente, limitando el tratamiento al pogonion, el mentón, los surcos prejowl y el pliegue sublabial (mentoniano). Las técnicas de inyección adecuadas han sido descritas anteriormente. El objetivo del tratamiento es aumentar la proyección de la barbilla (horizontalmente en la vista del perfil) y conseguir un contorno de barbilla estético. El doctor determina el volumen de inyección adecuado hasta aproximadamente 4,0 ml para el total de los tratamientos inicial y posibles complementarios.

10 El doctor moldea suavemente el área tratada usando la manipulación manual del tejido suprayacente para conseguir el contorno facial deseado.

15 Se realiza un tratamiento complementario aproximadamente 30 días después del tratamiento inicial, si lo desea el sujeto, o si en la opinión del doctor, el aumento óptimo (completo) de la proyección y/o el contorno estético de la barbilla no se logró mediante el tratamiento inicial. Si se realiza un tratamiento complementario, el volumen de la composición administrada como un total combinado (tratamiento Inicial y tratamiento complementario) es de aproximadamente 2,0 ml a aproximadamente 4,0 ml). Durante esta visita, el doctor evalúa las áreas de tratamiento para cualquier reacción localizada, y comunica cualquier síntoma notificado. Se capturan imágenes digitales faciales 3D (imágenes frontal y de perfil) para el cálculo objetivo del ángulo de retrusión de la barbilla. Si el doctor determina en la visita de seguimiento complementaria que no se logró un aumento óptimo (completo) en la proyección o contorno estético de la barbilla tras el tratamiento inicial, entonces se advierte al sujeto que puede que reciba un tratamiento complementario.

20 Se administra un único tratamiento repetido en una visita programada entre los meses 18 y 24, si es preciso un tratamiento repetido según la opinión del doctor y/o deseo del sujeto. El volumen de inyección para la barbilla no excede un volumen total de 4,0 ml para el tratamiento repetido.

25 Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con un cierto grado de particularidad, se entiende que la presente descripción se ha realizado únicamente a modo de ejemplo.

30 Las realizaciones específicas descritas en la presente memoria pueden estar, además, limitadas en las reivindicaciones que consisten en, o consisten prácticamente en, el uso del lenguaje. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como se presenta, o al añadirse por enmienda, el término de transición "consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición "consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas específicos, y a aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s). Las realizaciones de la invención así
35 reivindicadas, son inherentemente o expresamente descritas y habilitadas en la presente memoria.

Para finalizar, debe entenderse que las realizaciones de la invención descrita en la presente memoria son ilustrativas de los principios de la presente invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición estéril, implantable por vía subcutánea o supraparietal en el área de la barbilla, la línea mandibular o la nariz de un paciente que lo necesite, comprendiendo la composición un ácido hialurónico (AH) reticulado, que se reticula con éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE); en donde la concentración de AH de la composición es mayor de 20 mg/g; en donde el AH utilizado para la reticulación se elabora con una mezcla de ácido hialurónico de bajo peso molecular y ácido hialurónico de alto peso molecular,
 - 10 donde el AH utilizado para la reticulación es una mezcla que contiene al menos 50 % en peso de AH de bajo peso molecular, basado en el peso total del AH; en donde la composición tiene un módulo elástico entre 500 Pa (+/- 50 Pa) y 900 Pa (+/- 90 Pa) a 5 Hz; en donde la composición tiene una cohesividad por encima de 60 gmf; en donde la composición muestra una fuerza de extrusión entre 4N (+/- 0,4N) y 15N (+/- 1,5N) a 13 mm/min utilizando una jeringa de 1 ml de COC y una aguja de 27G x 13mm.
- 20 2. La composición de la reivindicación 1 donde la concentración de AH es 22,5 mg/g (+/- 2,25 mg/g), 25 mg/g (+/- 2,5 mg/g), o 27,5 mg/g (+/- 2,75 mg/g).
- 25 3. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 donde el AH utilizado para la reticulación es una mezcla que contiene al menos 70 % en peso de AH de bajo peso molecular, preferiblemente al menos 90 % de AH de bajo peso molecular, basado en el peso total del AH.
- 30 4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde (i) la cohesividad es entre 60 gmf (+/- 6 gmf) y 200 gmf (+/- 20 gmf) o entre 60 gmf (+/- 6 gmf) y 100 gmf (+/- 10 gmf); (ii) la fuerza de extrusión es entre 7 (+/- 0,7N) y 12N (+/- 1,2N) a 13 mm/min utilizando una jeringa de 1 ml de COC y una aguja de 27G x 13mm, o entre 8N (+/- 0,8N) y 10N (+/- 1N) a 13 mm/min utilizando una jeringa de 1 ml de COC y una aguja de 27G x 13mm.
- 35 5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde la composición, además, incluye un agente anestésico tal como hidrocloreto de lidocaína, en donde la composición preferiblemente incluye 0,3 % en peso (+/- 0,03 % en peso) de hidrocloreto de lidocaína, basado en el peso total de la composición.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde el AH tiene un grado de reticulación de entre 4 % (+/- 0,4 %) y 10 % (+/- 1 %), tal como 4 % (+/- 0,4 %), 6 % (+/- 0,6 %), 8 % (+/- 0,8 %), 10 % (+/- 1 %) o 6,5 % (+/- 0,65 %).
- 40 7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde la composición comprende 25 mg (+/- 2,5 mg) de AH reticulado y 3 mg de lidocaína en un tampón fosfato, pH 7,2, q.s. 1 ml, y en donde el AH reticulado tiene preferiblemente un grado de reticulación de 6,5 % (+/- 0,65 %).
- 45 8. Un método no terapéutico para corregir la retrusión de la barbilla de un paciente que comprende: administrar por vía supraparietal en al menos un área de tratamiento de la cara del paciente, una cantidad eficaz de una composición que comprende ácido hialurónico (AH) reticulado con BDDE, teniendo el AH un grado de reticulación de 6,5 % (+/- 0,65 %), y teniendo una concentración de AH mayor de 20 mg/g, donde el AH utilizado para la reticulación es una mezcla que contiene al menos 50 % en peso de un AH de bajo peso molecular, basado en el peso total del AH; el área de tratamiento se selecciona del grupo que consiste en el pogonion, el mentón, el surco prejowl izquierdo, el surco prejowl derecho, y el pliegue sublabial.
- 50 9. El método de la reivindicación 8 en donde, antes de la administración, el paciente tiene un ángulo G-Sn-Pog menor de 165° (+/- 16,5°) basado en los cálculos de ángulo facial derivados de las imágenes digitales del paciente.
- 55 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-9 en donde: la concentración de AH de la composición es de 25 mg/g (+/- 2,5 mg/g), en donde el AH utilizado para reticular la composición se elabora con 90 % en peso (+/- 9 % en peso) de ácido hialurónico de bajo peso molecular y 10 % en peso (+/- 1 % en peso) de ácido hialurónico de alto peso molecular, basado en el peso total del AH; en donde la composición tiene un módulo elástico comprendido entre 500 Pa (+/- 50 Pa) y 800 Pa (+/- 80 Pa) a 5 Hz; en donde la composición tiene una cohesividad entre 60 gmf (+/- 6 gmf) y 100 gmf (+/- 10 gmf); en donde la composición tiene una fuerza de extrusión entre 8N (+/- 0,8N) y 10N (+/- 1N) a 13 mm/min utilizando una jeringa de 1 ml de COC y una aguja de 27G x 13mm.
- 60 11. Un método no terapéutico para crear o regenerar el volumen a la barbilla o a la mandíbula de un paciente, comprendiendo el método inyectar una composición estéril, por vía subcutánea o supraparietal, en el

- 5
10
15
20
25
30
- área de la barbilla o de la línea mandibular del paciente que lo necesite, comprendiendo la composición un ácido hialurónico (AH) reticulado, que se reticula con éter diglicidílico de 1,4-butanediol (BDDE) y donde el AH utilizado para la reticulación es una mezcla que contiene al menos 50 % en peso de AH de bajo peso molecular, basado en el peso total del AH;
- en donde la composición tiene un módulo elástico entre 500 Pa (+/- 50 Pa) y 800 Pa (+/- 80 Pa) a 5Hz;
- en donde la composición tiene una cohesividad entre 60 gmf (+/- 6 gmf) y 100 gmf (+/- 10 gmf); y
- en donde el método añade volumen a la barbilla o a la línea mandibular del paciente durante un período de tiempo en el intervalo de 9 meses (+/- 0,9 meses) a 24 meses (+/- 2,4 meses) después de inyectar la composición en la barbilla o en la línea mandibular del paciente.
12. El método de la reivindicación 11 en donde la composición tiene una fuerza de extrusión entre 8N (+/- 0,8N) y 10N (+/- 1N) a 13 mm/min utilizando una jeringa de 1 ml de COC y una aguja de 27G x 13mm.
13. El método de las reivindicaciones 11 o 12 en donde el AH tiene un grado de reticulación de entre 4 % (+/- 0,4 %) y 12 % (+/- 1,2 %), tal como 6 % (+/- 0,6 %), 6,5 % (+/- 0,65 %), 8 % (+/- 0,8 %), 8,5 % (+/- 0,85 %), 10 % (+/- 1 %), o 10,5 % (+/- 1,05 %).
14. Un kit que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, precargado en una jeringa de un solo uso tal como una jeringa de 1 ml de COC, y al menos una aguja de un solo uso tal como una aguja de 27G x 13mm.
15. Un método no terapéutico para el esculpido facial, tal como para un aumento, corrección, regeneración o creación de volumen en el área de la barbilla y la mandíbula, en un paciente que comprende:
- administrar por vía subcutánea y/o supraperiostial en al menos un área de tratamiento de la cara del paciente, una cantidad eficaz de la composición de una cualquiera de la reivindicación 1-7 mediante inyección de dicha composición; y
- opcionalmente masajear el área de tratamiento de la cara del paciente, después de completar la administración, para asegurarse de que el producto se adapte al contorno de los tejidos circundantes;
- en donde, antes de administrar dicha composición, opcionalmente se desinfecta el área de tratamiento;
- el área de tratamiento se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en el pogonion, el mentón, el surco prejowl izquierdo, el surco prejowl derecho, y el pliegue sublabial (mentoniano).

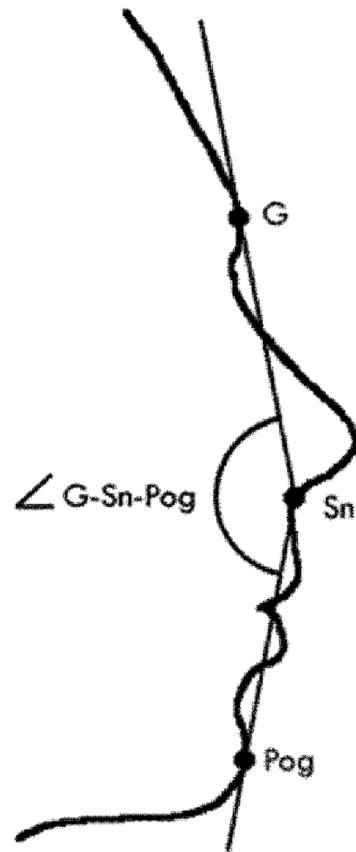
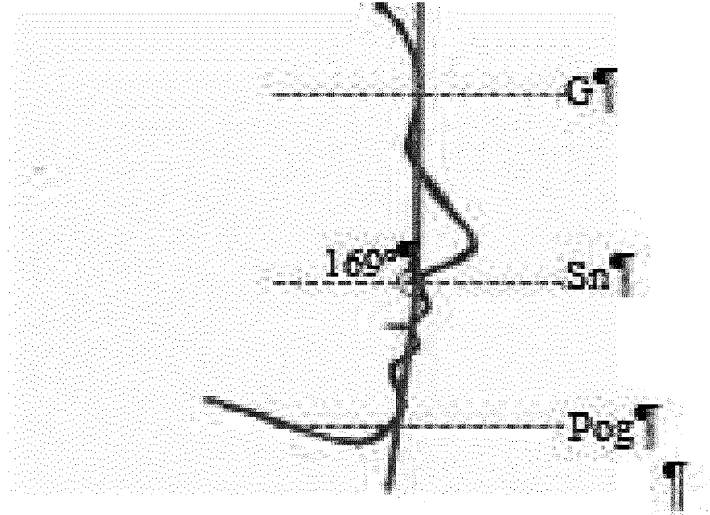


FIG. 1



$G^\circ = \text{°glabela}$, $Sn^\circ = \text{°subnasal}$, $Pog^\circ = \text{°pogonion}$

FIG. 2