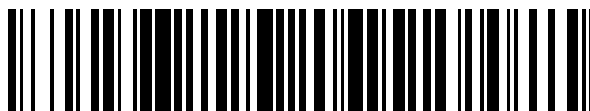


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 180**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/67** (2006.01)

**A61K 8/73** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2013 PCT/US2013/062886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14055532**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2013 E 13777202 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2903588**

54 Título: **Hidrogeles de relleno dérmico con complejos de inclusión de vitamina A/ciclodextrina**

30 Prioridad:

**02.10.2012 US 201261709065 P**

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

**03.11.2020**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**LIU, FUTIAN;  
YU, XIAOJIE y  
MANESIS, NICHOLAS J.**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 791 180 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

Hidrogeles de relleno dérmico con complejos de inclusión de vitamina A/ciclodextrina

5 **Antecedentes**

El envejecimiento de la piel constituye un desafío de la vida humana moderna. El envejecimiento de la piel puede producirse por factores endógenos (intrínsecos e internos) y/o exógenos (ambientales). Los factores endógenos incluyen la mutación genética, el metabolismo celular, las hormonas, etc. Los factores exógenos incluyen oxígeno, UV, radiación ionizante, productos químicos, etc. A medida que la piel envejece, la epidermis y la parte terminal se vuelven más delgadas y el tejido conjuntivo dérmico cambia. El tejido conjuntivo dérmico incluye una matriz extracelular (principalmente fibras de colágeno) y fibroblastos. Los fibroblastos se encuentran aislados entre sí en la matriz extracelular. A medida que la piel envejece, la estructura de la matriz extracelular se daña por la descomposición del colágeno o la fragmentación parcial del colágeno. Como resultado, es posible que los fragmentos de colágeno no puedan unirse a los fibroblastos, lo que conduce a una tensión mecánica reducida y a la contracción de los fibroblastos. La reducción de la tensión puede regular por incremento la formación de metaloproteínas de la matriz y regular por disminución la síntesis de colágeno. El envejecimiento de la piel puede prevenirse regulando la actividad de los fibroblastos y equilibrando la formación de la síntesis de colágeno y las metaloproteínas de la matriz. El documento US 2009/0018102 divulga composiciones inyectables que contienen ácido hialurónico y un 0,00001% en peso de retinol.

**Sumario**

En el presente documento se divulgan composiciones que comprenden un ácido hialurónico. Estas composiciones comprenden además una ciclodextrina y vitamina A complejada con ciclodextrina. Un ácido hialurónico y una ciclodextrina pueden ser compuestos independientes en una composición, o pueden conjugarse para formar un solo compuesto, o un conjugado de un ácido hialurónico y una ciclodextrina.

Algunas realizaciones comprenden una composición que comprende: un ácido hialurónico y una ciclodextrina, o un conjugado de un ácido hialurónico y una ciclodextrina; y una vitamina A; en el que la vitamina A está complejada con la ciclodextrina.

Algunas realizaciones comprenden un compuesto que comprende un ácido hialurónico conjugado con una ciclodextrina.

Algunas realizaciones comprenden un producto estético dérmico que comprende una composición descrita en el presente documento. La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

**Descripción detallada**

La vitamina A incluye el ácido retinoico, que incluye ácido trans-retinoico, y compuestos que pueden convertirse en ácido retinoico *in vivo*, tales como ésteres de ácido retinoico, retinol y ésteres de retinilo. La vitamina A puede usarse como componente cosmético para estimular los fibroblastos de la piel para que produzcan procolágeno I y III y, al mismo tiempo, para regular por disminución la formación de enzimas que degradan el colágeno (metaloproteinasas de matriz). El ácido retinoico sólo puede usarse en medicamentos recetados debido a sus efectos secundarios. Sin embargo, el retinol y los ésteres de retinilo pueden metabolizarse por la piel para dar ácido retinoico y se han aprobado para aplicaciones cosméticas. Los ésteres de retinilo pueden ser más estables que el retinol y pueden usarse más ampliamente como componentes cosméticos. Aunque los ésteres de retinilo pueden usarse como componentes cosméticos en cremas o lociones, las formas de éster de la vitamina A, que incluyen palmitato de retinilo, acetato de retinilo y propionato de retinilo, se usan con menos frecuencia en composiciones de ácido hialurónico tales como los rellenos dérmicos. Esto puede deberse a que los ésteres de vitamina A son insolubles en entornos acuosos y a que la liberación sostenida de ésteres de vitamina A puede ser difícil de lograr.

Complejar una vitamina A con una ciclodextrina puede ayudar a mejorar la solubilidad de la vitamina A y/o mejorar la liberación sostenida de vitamina A. Un complejo de este tipo puede comprender una vitamina A complejada con una ciclodextrina, donde el ácido hialurónico y la ciclodextrina no están conjugados, o el ácido hialurónico y la ciclodextrina pueden ser moléculas independientes; o la vitamina A puede complejarse con una ciclodextrina que está conjugada con un ácido hialurónico, o el ácido hialurónico y la ciclodextrina pueden unirse mediante uno o más o grupos o enlaces de unión.

Puede complejarse cualquier vitamina A, incluyendo ácido retinoico y sus ésteres, tales como retinoato de metilo, retinoato de etilo, retinoato de propilo, retinoato de isopropilo, retinoato de butilo o un isómero de los mismos, etc.; retinol y sus ésteres (ésteres de retinilo), tales como los ésteres de retinilo de ácidos carboxílicos C<sub>1-30</sub>, incluyendo ésteres inferiores de ácido carboxílico tales como acetato de retinilo, propionato de retinilo o un isómero del mismo, butirato de retinilo o un isómero del mismo, etc., ácidos grasos tales como laurato de retinilo, miristato de retinilo, palmitato de retinilo, estearato de retinilo, araquidato de retinilo, behenato de retinilo, palmitoleato de retinilo, oleato

de retinilo, linoleato de retinilo,  $\alpha$ -linoleato de retinilo,  $\gamma$ -linolenato de retinilo, araquidonato de retinilo, eicosapentanoato de retinilo, etc. En algunas realizaciones, el retinol, el acetato de retinilo, el palmitato de retinilo, el propionato de retinilo o el ácido trans-retinoico está complejoado con una ciclodextrina.

- 5 En una composición puede usarse una cantidad adecuada de vitamina A, en concreto de aproximadamente el 0,1% p/p a aproximadamente el 4% p/p; de aproximadamente el 0,5% p/p a aproximadamente el 3% p/p; de aproximadamente el 1% p/p a aproximadamente el 2,5% p/p; de aproximadamente el 1% p/p a aproximadamente el 2% p/p; de aproximadamente el 2% p/p a aproximadamente el 3% p/p; aproximadamente el 0,5% p/p; aproximadamente el 1%; aproximadamente el 1,5% p/p; aproximadamente el 2% p/p; aproximadamente el 2,5% p/p; aproximadamente el 3% p/p; aproximadamente el 4% p/p; o cualquier concentración en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

15 Las ciclodextrinas incluyen ciclodextrinas naturales, tales como  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina, y sus derivados, incluyendo derivados de alquilo tales como metil- $\alpha$ -ciclodextrina, dimetil- $\alpha$ -ciclodextrina, etil- $\alpha$ -ciclodextrina, dietil- $\alpha$ -ciclodextrina, propil- $\alpha$ -ciclodextrina, butil- $\alpha$ -ciclodextrina, pentil- $\alpha$ -ciclodextrina, hexil- $\alpha$ -ciclodextrina, heptil- $\alpha$ -ciclodextrina, octil- $\alpha$ -ciclodextrina, metil- $\beta$ -ciclodextrina, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina, etil- $\beta$ -ciclodextrina, dietil- $\beta$ -ciclodextrina, propil- $\beta$ -ciclodextrina, butil- $\beta$ -ciclodextrina, pentil- $\beta$ -ciclodextrina, hexil- $\beta$ -ciclodextrina, heptil- $\beta$ -ciclodextrina, octil- $\beta$ -ciclodextrina, metil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimetil- $\gamma$ -ciclodextrina, etil- $\gamma$ -ciclodextrina, dietil- $\gamma$ -ciclodextrina, propil- $\gamma$ -ciclodextrina, butil- $\gamma$ -ciclodextrina, pentil- $\gamma$ -ciclodextrina, hexil- $\gamma$ -ciclodextrina, heptil- $\gamma$ -ciclodextrina, octil- $\gamma$ -ciclodextrina, etc.; derivados que contienen grupos amino, incluyendo derivados de amino y aminoalquilo tales como amino- $\alpha$ -ciclodextrina, aminometil- $\alpha$ -ciclodextrina, amino- $\beta$ -ciclodextrina, aminometil- $\beta$ -ciclodextrina, amino- $\gamma$ -ciclodextrina, aminometil- $\gamma$ -ciclodextrina, etc.; derivados que contienen grupos hidroxilo, incluyendo derivados de hidroxilo e hidroxialquilo tales como hidroxietil- $\alpha$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, dihidroxietil- $\alpha$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, etc.; derivados que contienen grupos carboxilo, incluyendo derivados de carboxilo y carboxialquilo tales como carboximetil- $\alpha$ -ciclodextrina, carboxietil- $\alpha$ -ciclodextrina, succinil- $\alpha$ -ciclodextrina, carboximetil- $\beta$ -ciclodextrina, carboxietil- $\beta$ -ciclodextrina, succinil- $\beta$ -ciclodextrina, carboximetil- $\gamma$ -ciclodextrina, carboxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, succinil- $\gamma$ -ciclodextrina, etc.; éteres mixtos con grupos hidroxialquilo y metilo o etilo, tales como metil-hidroxietil, etilhidroxietil y etil-hidroxipropil éteres de  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina. Otros derivados de ciclodextrina pueden incluir combinaciones de grupos alquilo, amino, hidroxilo, carboxilo y/o derivados que portan residuos de azúcar. Otras ciclodextrinas útiles incluyen derivados de maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de  $\beta$ - y  $\gamma$ -ciclodextrina, que pueden contener uno o más residuos de azúcar, por ejemplo glucosilo o diglucosilo, maltosilo, o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo una mezcla de derivados de maltosilo y dimaltosilo. Otros derivados de ciclodextrina útiles comprenden grupos funcionales aniónicos tales como derivados de sulfobutil éter, sulfonatos, fosfatos, y similares. En algunas realizaciones, una ciclodextrina puede ser  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, sulfobutil éter- $\alpha$ -ciclodextrina, sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina, sulfobutil éter- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\alpha$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, diglucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\gamma$ -ciclodextrina, diglucosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, o mezclas de los mismos tales como maltosil- $\beta$ -ciclodextrina/dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina.

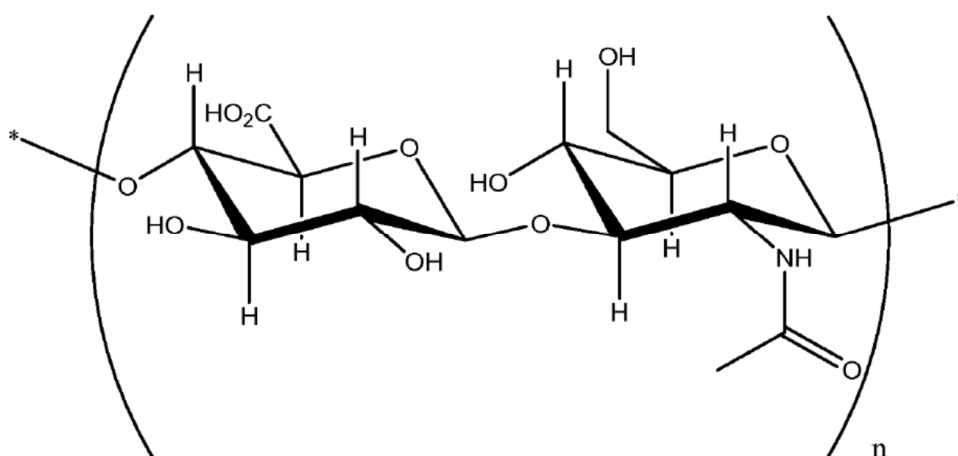
- 45 En una composición puede usarse cualquier cantidad adecuada de ciclodextrina, tal como de aproximadamente el 0,2% p/p a aproximadamente el 10% p/p; de aproximadamente el 1% p/p a aproximadamente el 6% p/p; de aproximadamente el 2% p/p a aproximadamente el 5% p/p; de aproximadamente el 2% p/p a aproximadamente el 4% p/p; de aproximadamente el 4% p/p a aproximadamente el 6% p/p; de aproximadamente el 1% p/p; a aproximadamente el 2%; de aproximadamente el 3% p/p; a aproximadamente el 4% p/p; aproximadamente el 5% p/p; aproximadamente el 6% p/p; aproximadamente el 8% p/p; o cualquier concentración en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

55 Las ciclodextrinas incluyen oligosacáridos cíclicos y derivados de los mismos, tales como derivados obtenidos mediante la modificación de un grupo hidroxilo de una unidad de sacárido tal como un glucopiranosido. Una ciclodextrina tiene una forma de "cubeta", en la que el lado exterior de la cubeta incluye grupos hidroxilo de las unidades de sacárido, o grupos que se obtienen mediante la modificación de estos grupos hidroxilo. El interior de la cubeta, o la cavidad, puede ser hidrófobo. Una molécula hidrófoba, tal como una vitamina A hidrófoba, puede complejarse con una ciclodextrina a través de interacciones hidrófobas no covalentes con la cavidad hidrófoba. Por tanto, una vitamina A que está complejada con una ciclodextrina tiene al menos algún grado sustancial de interacción hidrófoba no covalente con un interior hidrófobo de una cavidad de una ciclodextrina. Por ejemplo, en equilibrio, al menos aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 50% o aproximadamente el 90% de la vitamina A puede tener una interacción no covalente con un interior hidrófobo de una cavidad de una ciclodextrina.

Una ciclodextrina y vitamina A pueden formar un complejo molar 1:1. Sin embargo, puede usarse un exceso de una vitamina A o una ciclodextrina para cambiar el equilibrio hacia la formación del complejo o aumentar la velocidad de

formación del complejo, maximizando así la formación del complejo. Por tanto, puede usarse una razón molar adecuada de ciclodextrina con respecto a vitamina A, dependiendo de la necesidad, concretamente al menos aproximadamente 0,1:1 (ciclodextrina:vitamina A), aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1,5:1; y/o hasta aproximadamente 5:1, aproximadamente 8:1 o aproximadamente 10:1. Si se desea una alta solubilidad de una vitamina A, puede usarse ciclodextrina en exceso, tal como una razón molar de ciclodextrina:vitamina A que puede ser de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, o aproximadamente 2: 1.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado que potencia la retención de agua y resiste tensiones hidrostáticas. Es no inmunogénico y puede modificarse químicamente de numerosas maneras. El ácido hialurónico puede ser aniónico a intervalos de pH de alrededor de o por encima del pKa de sus grupos de ácido carboxílico. A menos que se indique claramente de otro modo, la referencia a ácido hialurónico, hialuronano o HA en el presente documento puede incluir su forma completamente protonada o no iónica tal como se representa a continuación, así como cualquier forma aniónica y sales de ácido hialurónico, tal como sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio, sales de calcio, etc.



Ácido hialurónico

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

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

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

En algunas realizaciones, un HA puede tener un alto peso molecular, tal como aproximadamente 1.000.000 Da, aproximadamente 1.500.000 Da, aproximadamente 2.000.000 Da, aproximadamente 2.500.000 Da, aproximadamente 3.000.000 Da, aproximadamente 3.500.000 Da, aproximadamente 4.000.000 Da, aproximadamente 4.500.000 Da, aproximadamente 5.000.000 Da, al menos aproximadamente 1.000.000 Da, al menos aproximadamente 1.500.000 Da, al menos aproximadamente 2.000.000 Da, al menos aproximadamente 2.500.000 Da, al menos aproximadamente 3.000.000 Da, al menos aproximadamente 3.500.000 Da, al menos aproximadamente 4.000.000 Da, al menos aproximadamente 4.500.000 Da, al menos aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 1.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 1.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 5.000.000 Da, de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 3.000.000 Da, de aproximadamente 2.500.000 Da a aproximadamente 3.500.000 Da, o de aproximadamente 2.000.000 Da a aproximadamente 4.000.000 Da.

Un HA puede ser una combinación de una fracción de HA de bajo peso molecular y una fracción de HA de alto peso molecular. Una fracción de HA de alto peso molecular puede incluir HA que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 1.000.000 Da o mayor o de 2.000.000 Da o mayor, tal como de aproximadamente 1.500.000 Da, aproximadamente 2.000.000 Da, aproximadamente 2.500.000 Da, aproximadamente 3.000.000 Da, aproximadamente 3.500.000 Da, aproximadamente 4.000.000 Da, aproximadamente 4.500.000 Da, o aproximadamente 5.000.000 Da, o cualquier peso molecular en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores. Una fracción de HA de bajo peso molecular incluye HA que tiene un peso molecular medio de menos de aproximadamente 1.000.000 Da, tal como aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, aproximadamente 800.000 Da, aproximadamente 900.000 Da, o cualquier peso molecular en un intervalo limitado por, o entre, cualquiera de estos valores.

En una composición que comprende una fracción de HA de bajo peso molecular y una fracción de HA de alto peso molecular, puede usarse cualquier razón adecuada de HA de alto peso molecular con respecto a HA de bajo peso molecular. En algunas realizaciones, la razón en peso de HA de alto peso molecular:HA de bajo peso molecular puede ser de aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:5, o aproximadamente 1:10.

Una fracción de HA no reticulado también puede mejorar las propiedades reológicas de una composición de HA para mejorar el tratamiento de una afección cutánea. Algunas composiciones comprenden un HA no reticulado donde el HA no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/g, aproximadamente 3 mg/g, aproximadamente 4 mg/g, aproximadamente 5 mg/g, aproximadamente 6 mg/g, aproximadamente 7 mg/g, aproximadamente 8 mg/g, aproximadamente 9 mg/g, aproximadamente 10 mg/g, aproximadamente 11 mg/g, aproximadamente 12 mg/g, aproximadamente 13 mg/g, aproximadamente 13,5 mg/g, aproximadamente 14 mg/g, aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 16 mg/g, aproximadamente 17 mg/g, aproximadamente 18 mg/g, aproximadamente 19 mg/g, aproximadamente 20 mg/g, aproximadamente 40 mg/g, al menos aproximadamente 1 mg/g, al menos aproximadamente 2 mg/g, al menos aproximadamente 3 mg/g, al menos aproximadamente 4 mg/g, al menos aproximadamente 5 mg/g, al menos aproximadamente 10 mg/g, al menos aproximadamente 15 mg/g, al menos aproximadamente 20 mg/g, al menos aproximadamente 25 mg/g, al menos aproximadamente 35 mg/g, como máximo aproximadamente 1 mg/g, como máximo aproximadamente 2 mg/g, como máximo aproximadamente 3 mg/g, como máximo aproximadamente 4 mg/g, como máximo aproximadamente 5 mg/g, como máximo aproximadamente 10 mg/g, como máximo aproximadamente 15 mg/g, como máximo aproximadamente 20 mg/g, como máximo aproximadamente 25 mg/g, de aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 40 mg/g, de aproximadamente 7,5 mg/g a aproximadamente 19,5 mg/g, de aproximadamente 8,8 mg/g a aproximadamente 19 mg/g, de aproximadamente 9 mg/g a aproximadamente 18 mg/g, de aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 17 mg/g, de aproximadamente 11 mg/g a aproximadamente 16 mg/g, o de aproximadamente 12 mg/g a aproximadamente 15 mg/g. En algunas realizaciones, la razón de HA reticulado con respecto a HA no reticulado (HA reticulado en peso:HA no reticulado en peso) es de aproximadamente 1:000 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 1:200 a aproximadamente 2:1, o de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:20.

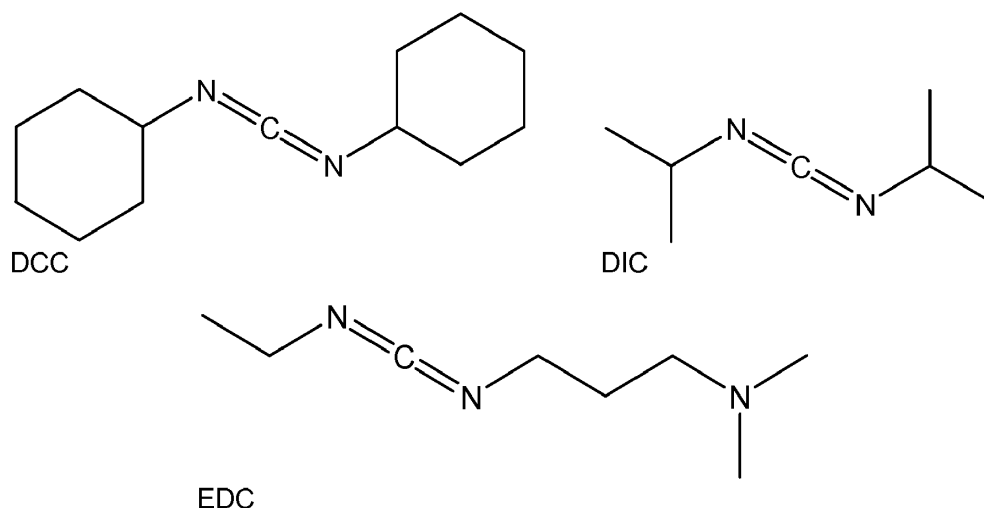
Un HA puede estar reticulado, parcialmente reticulado o sustancialmente no reticulado. En algunas realizaciones, una fracción de HA de bajo peso molecular puede estar reticulada, una fracción de HA de bajo peso molecular puede estar parcialmente reticulada, o una fracción de HA de bajo peso molecular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

Un HA reticulado puede resultar de la unión de dos o más moléculas de HA individuales, o bien directamente o bien mediante un resto de unión. La reticulación del HA puede aumentar la viscosidad de una composición acuosa de HA, lo que puede dar como resultado la formación de un hidrogel en presencia de agua. El HA puede reticularse usando agentes de reticulación de dialdehído o disulfuro incluyendo, sin limitación, agentes de reticulación a base de polietilenglicol (PEG) multifuncionales, divinilsulfonas, diglicidil éteres, bis-epóxidos y biscarbodiimidas. Los ejemplos

no limitativos de agentes de reticulación incluyen agentes de reticulación a base de PEG multifuncionales como tetraglicidil éter de pentaeritritol (PETGE), divinilsulfona (DVS), diglicidil éter de 1,4-butanediol (BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno (EGDGE), 1,2,7,8-diepoxi octano (DEO), (fenilenbis-(etil)-carbodiimida y 1,6-hexametilenbis(etilcarbodiimida), dihidrazida adípica (ADH), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS), hexametilendiamina (HMDA), 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano, o combinaciones de los mismos. Otros agentes de reticulación útiles se divulgan en Stroumpoulis y Tezel, Tunably Crosslinked Polysaccharide Compositions, documento US2011/0077737, que se incorpora como referencia en su totalidad. Métodos no limitativos de reticulación de HA se describen, por ejemplo, en la publicación de patente estadounidense 2003/0148995; la publicación de patente estadounidense 2008/0089918; la publicación de patente estadounidense 2010/0028438; la publicación de patente estadounidense 2006/0194758; la publicación de patente internacional WO 2004/073759, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad.

Un ácido hialurónico y una ciclodextrina pueden formar un conjugado en el que el ácido hialurónico y la ciclodextrina se conectan covalentemente entre sí o bien mediante uno o más enlaces covalentes directos entre las dos moléculas, o bien mediante un grupo de unión unido covalentemente tanto al ácido hialurónico como a la ciclodextrina.

La unión covalente directa de ácido hialurónico y una ciclodextrina puede llevarse a cabo mediante un agente de acoplamiento, tal como un agente de acoplamiento de bis-carbodiimida, que puede facilitar la formación de éster sin llegar a formar parte del enlace. Algunos ejemplos no limitativos de bis-carbodiimidas incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), etc.



Un grupo de unión puede ser cualquier resto que puede tener un enlace covalente tanto con un ácido hialurónico como con una ciclodextrina. Por ejemplo, un grupo de unión puede formar un enlace éster, éter, amina, amida, u otro enlace covalente con ácido hialurónico. Un grupo de unión también puede formar un enlace éster, éter, amina, amida, u otro enlace covalente con una ciclodextrina. Los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas naturales (o del ácido hialurónico) pueden convertirse en una variedad de grupos funcionales para permitir que se use una amplia variedad de grupos de unión. Un grupo de unión puede formarse haciendo reaccionar un agente de unión con ácido hialurónico y una ciclodextrina. En general, cualquier agente que pueda usarse para reticular ácido hialurónico puede usarse como agente de unión. Algunos agentes de unión adecuados pueden incluir bis-epóxidos tales como diglicidil éteres, poliepóxidos, diaminas, poliaminas, dialdehídos, agentes de reticulación de disulfuros incluyendo, sin limitación, agentes de reticulación a base de PEG multifuncionales, divinilsulfonas, etc. Los ejemplos no limitativos de agentes de unión (compuestos que reaccionan para formar grupos de unión) incluyen agentes de reticulación a base de PEG multifuncionales como tetraglicidil éter de pentaeritritol (PETGE), divinilsulfona (DVS), diglicidil éter de 1,4-butanediol (BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno (EGDGE), 1,2,7,8-diepoxi octano (DEO), dihidrazida adípica (ADH), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS), hexametilendiamina (HMDA), 1-(2,3-epoxipropil)-2,3-epoxiciclohexano, etc. En algunas realizaciones, un grupo de unión puede ser diglicidil éter de butanodiol, hexametilendiamina, o tetraglicidil éter de pentaeritritol.

Puede usarse cualquier cantidad adecuada de agente de unión. En algunas realizaciones, la razón molar del grupo activo en el agente de unión con respecto a la cantidad total de grupos activos en la ciclodextrina y el ácido hialurónico es de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 6%. En algunas realizaciones, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 6% de los grupos  $\text{CO}_2$  u  $\text{OH}$  en el ácido hialurónico se unen covalentemente a una ciclodextrina mediante un enlace o un grupo de unión. En algunas realizaciones, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%, o de aproximadamente el 4% a aproximadamente el

6% de los grupos OH en la ciclodextrina se unen covalentemente a un ácido hialurónico mediante un enlace o un grupo de unión.

Los hidrogeles pueden formularse mediante el uso de una ciclodextrina para ayudar en la solubilización o dispersión de una vitamina A en un hidrogel a base de ácido hialurónico. Una vitamina A puede complejarse con una ciclodextrina y mezclarse con un hidrogel de ácido hialurónico, o una vitamina A puede complejarse con ciclodextrina en una mezcla que también contiene ácido hialurónico. Alternativamente, la ciclodextrina y el ácido hialurónico pueden conjugarse, y una vitamina A puede complejarse con la parte de ciclodextrina del conjugado. Alternativamente, la ciclodextrina de un complejo ya formado de ciclodextrina/vitamina A puede conjugarse con un ácido hialurónico.

Aunque un complejo de vitamina A/ciclodextrina puede formarse mediante muchos métodos diferentes, en algunas realizaciones la ciclodextrina se disuelve en una mezcla de disolvente orgánico/agua, tal como una mezcla de alcohol/agua. La vitamina A se disuelve por separado en una mezcla de disolvente orgánico/agua, tal como una mezcla de alcohol/agua. Entonces pueden mezclarse la disolución de ciclodextrina y la disolución de vitamina A, y el disolvente puede retirarse para obtener un complejo de vitamina A/ciclodextrina.

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

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

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

Algunas composiciones de HA no tienen un agente anestésico.

Algunas composiciones pueden tener una osmolaridad fisiológicamente aceptable, por ejemplo, de aproximadamente 100 mOsm/l, aproximadamente 150 mOsm/l, aproximadamente 200 mOsm/l, aproximadamente 250 mOsm/l, aproximadamente 300 mOsm/l, aproximadamente 350 mOsm/l, aproximadamente 400 mOsm/l, aproximadamente 450 mOsm/l, aproximadamente 500 mOsm/l, al menos aproximadamente 100 mOsm/l, al menos aproximadamente 150 mOsm/l, al menos aproximadamente 200 mOsm/l, al menos aproximadamente 250 mOsm/l, como máximo aproximadamente 300 mOsm/l, como máximo aproximadamente 350 mOsm/l, como máximo aproximadamente 400 mOsm/l, como máximo aproximadamente 450 mOsm/l, como máximo aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 100 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 500 mOsm/l, de aproximadamente 200 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 300 mOsm/l a aproximadamente 400 mOsm/l, de aproximadamente 270 mOsm/l a aproximadamente 390 mOsm/l, de aproximadamente 225 mOsm/l a aproximadamente 350 mOsm/l, de aproximadamente 250 mOsm/l a aproximadamente 325 mOsm/l, de aproximadamente 275 mOsm/l a aproximadamente 300 mOsm/l, o de aproximadamente 285 mOsm/l a aproximadamente 290 mOsm/l. Pueden usarse agentes de osmolalidad para ajustar la osmolalidad. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sales tales como, por ejemplo, cloruro de sodio y cloruro de potasio; y glicerina.

Algunas composiciones de HA pueden ser adecuadas para su uso como relleno dérmico. Por ejemplo, una composición de HA de este tipo puede estar en la forma apropiada, por ejemplo como un gel que tiene un módulo de elasticidad y un módulo de viscosidad apropiados, para ser adecuada como relleno dérmico. En cambio, una composición de HA que es demasiado dura o rígida, o demasiado líquida, puede no ser adecuada para su uso como relleno dérmico. Adicionalmente, un relleno dérmico puede tener una composición que es compatible con la parte del cuerpo en la que se inyecta.

Una composición de HA puede ser inyectable, o debe poder administrarse en una región de la piel de un individuo mediante inyección a través de una aguja fina, tal como una aguja que es de aproximadamente calibre 27 o menor. En algunas realizaciones, una composición de HA puede inyectarse a través de una aguja, por ejemplo, de aproximadamente calibre 27; aproximadamente calibre 30; aproximadamente calibre 32; aproximadamente calibre 22 o menor; aproximadamente calibre 27 o menor; aproximadamente calibre 30 o menor; aproximadamente calibre 32 o menor; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 35; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 34; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 33; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 32; de aproximadamente calibre 22 a aproximadamente calibre 27; o de aproximadamente calibre 27 a aproximadamente calibre 32.

Una composición de HA puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables, incluyendo sin limitación, tampones, conservantes, agentes de ajuste de la tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o saborizantes, y similares.

Los ejemplos no limitativos de tampones incluyen tampones acetato, tampones borato, tampones citrato, soluciones salinas tamponadas neutras, tampones fosfato y soluciones salina tamponadas con fosfato. Puede usarse cualquier concentración de un tampón, tal como de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 900 mM. En algunas realizaciones, una composición de HA puede tener un pH de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4, o de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,3.

Los conservantes incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxígeno estabilizada, tal como, por ejemplo, PURITE® (Allergan, Inc. Irvine, CA) y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA de calcio, y DTPA-bisamida de Ca y Na.

Una composición de HA puede usarse para tratar una afección de tejido blando de un individuo. Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar," incluye reducir cualquier cantidad detectable, o eliminar en un individuo un síntoma cosmético o clínico de una afección de tejido blando caracterizada por una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de tejido blando; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma cosmético o clínico de una afección caracterizada por una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de tejido blando. Por ejemplo, el término tratar incluye reducir un síntoma de una afección caracterizada por un defecto, enfermedad y/o trastorno de tejido blando en cualquier cantidad detectable. En algunas realizaciones, un síntoma puede reducirse en al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 100%. La eficacia de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento en el tratamiento de una afección caracterizada por un defecto, enfermedad y/o trastorno de tejido blando puede determinarse observando uno o más síntomas cosméticos, clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados con la afección. Una mejora en un defecto, enfermedad y/o trastorno de tejido blando también puede indicarse mediante una necesidad reducida de una terapia simultánea. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un defecto, enfermedad y/o



trastorno de tejido blando específico y conocerán cómo determinar si un individuo es un candidato para tratamiento con un compuesto o una composición divulgada en el presente documento.

Una afección de tejido blando puede incluir, sin limitación, una imperfección, defecto enfermedad y/o trastorno de tejido blando, tal como una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de mama, tal como, por ejemplo, un aumento de mama, una reconstrucción de mama, mastopexia, micromastia, hipoplasia torácica, síndrome de Poland, defectos debidos a complicaciones de implante como contracción y/o rotura capsular; una imperfección, defecto, enfermedad o trastorno facial, tal como, por ejemplo, un aumento facial, una reconstrucción facial, una mesoterapia, síndrome de Parry-Romberg, lupus eritematoso profundo, surcos dérmicos, cicatrices, mejillas hundidas, labios finos, imperfecciones o defectos nasales, imperfecciones o defectos retro-orbitales, un pliegue facial, línea y/o arruga facial como una línea glabelar, una línea nasolabial, una línea perioral y/o una línea de marioneta, y/u otras deformidades o imperfecciones del contorno de la cara; una imperfección, defecto, enfermedad o trastorno del cuello; una imperfección, defecto, enfermedad y/o trastorno de la piel; otras imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos de tejido blando, tales como, por ejemplo, un aumento o una reconstrucción de la parte superior del brazo, el antebrazo, la mano, el hombro, la espalda, el torso incluyendo el abdomen, las nalgas, la parte superior de la pierna, la parte inferior de la pierna incluyendo las pantorrillas, el pie incluyendo el panículo adiposo plantar, los ojos, los genitales, u otra parte, región o zona del cuerpo, o una enfermedad o trastorno que afecta a estas partes, regiones o zonas del cuerpo. Tal como se usa en el presente documento, el término "mesoterapia" incluye una técnica de tratamiento cosmético no quirúrgico de la piel que implica inyección intra-epidérmica, intra-dérmica y/o subcutánea de un agente administrado como pequeñas gotitas múltiples en la epidermis, la unión dermoepidérmica y/o la dermis.

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

Por ejemplo, la eficacia de las composiciones y los métodos en el tratamiento de un tejido blando facial puede ponerse de manifiesto mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: aumento de tamaño, forma y/o contorno de la característica facial como aumento de tamaño, forma y/o contorno de labio, mejilla o región del ojo; tamaño, forma y/o contorno alterado de la característica facial como tamaño, forma y/o contorno alterado de forma de labio, mejilla o región del ojo; reducción o eliminación de una arruga, pliegue o línea en la piel; resistencia a una arruga, pliegue o línea en la piel; rehidratación de la piel; aumento de la elasticidad en la piel; reducción o eliminación de aspereza de la piel; aumento y/o mejora de la tersura de la piel; reducción o eliminación de líneas o marcas de estiramiento; aumento y/o mejora del tono, lustre, brillo y/o luminosidad de la piel; aumento y/o mejora del color de la piel, reducción o eliminación de la palidez de la piel; injerto sostenido de la composición; disminución de efectos secundarios; mejora de la satisfacción y/o la calidad de vida del paciente.

En algunas realizaciones, la cantidad de una composición de hidrogel administrada es, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 g, aproximadamente 0,05 g, aproximadamente 0,1 g, aproximadamente 0,5 g, aproximadamente 1 g, aproximadamente 5 g, aproximadamente 10 g, aproximadamente 20 g, aproximadamente 30 g, aproximadamente 40 g, aproximadamente 50 g, aproximadamente 60 g, aproximadamente 70 g, aproximadamente 80 g, aproximadamente 90 g, aproximadamente 100 g, aproximadamente 150 g o aproximadamente 200 g, de aproximadamente 0,01 g a aproximadamente 0,1 g, de aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 10 g a aproximadamente 100 g, de aproximadamente 50 g a aproximadamente 200 g, aproximadamente 0,01 ml, aproximadamente 0,05 ml, aproximadamente 0,1 ml, aproximadamente 0,5 ml, aproximadamente 1 ml, aproximadamente 5 ml, aproximadamente 10 ml, aproximadamente 20 ml, aproximadamente 30 ml, aproximadamente 40 ml, aproximadamente 50 ml, aproximadamente 60 ml, aproximadamente 70 g, aproximadamente 80 ml, aproximadamente 90 ml, aproximadamente 100 ml, aproximadamente 150 ml o aproximadamente 200 ml, de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 0,1 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 1 ml, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml o de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 200 ml.

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

aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 24 meses o de aproximadamente 21 meses a aproximadamente 24 meses.

Una composición de HA puede administrarse a una región de piel de un individuo mediante inyección en una región dérmica o una región hipodérmica, tal como una región de unión epidérmica-dérmica, una región papilar, una región reticular, o cualquier combinación de las mismas.

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

La dermis incluye la capa de piel debajo de la epidermis que incluye tejido conjuntivo y amortigua el cuerpo frente al esfuerzo y la tensión. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis por una membrana basal. También alberga muchas terminaciones mecanorreceptoras/nerviosas que proporcionan el sentido del tacto y calor. Contiene los folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan alimento y eliminación de desechos de sus propias células, así como del estrato basal de la epidermis. La dermis se divide estructuralmente en dos zonas: una zona superficial adyacente a la epidermis, denominada región papilar, y una zona profunda y más gruesa conocida como región reticular.

La región papilar está compuesta por tejido conjuntivo areolar suelto. Se llama así por sus proyecciones en forma de dedos denominadas papilas que se extienden hacia la epidermis. Las papilas proporcionan a la dermis una superficie "irregular" que se intercala con la epidermis, fortaleciendo la conexión entre las dos capas de la piel. La región reticular se encuentra profunda en la región papilar y habitualmente es mucho más gruesa. Está compuesta por tejido conjuntivo irregular denso y recibe su nombre de la concentración densa de fibras de colágeno, elásticas y reticulares que se tejen a su través. Estas fibras de proteína le dan a la dermis sus propiedades de resistencia, extensibilidad y elasticidad. También se localizan dentro de la región reticular las raíces del cabello, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, receptores, uñas y vasos sanguíneos. La tinta de tatuaje se mantiene en la dermis. Las estrías del embarazo también se localizan en la dermis.

La hipodermis se encuentra por debajo de la dermis. Su propósito es unir la región dérmica de la piel al hueso y músculo subyacentes, así como suministrarle vasos sanguíneos y nervios. Incluye tejido conjuntivo suelto y elastina. Los principales tipos de células son fibroblastos, macrófagos y adipocitos (la hipodermis contiene el 50% de la grasa corporal).

Algunos métodos de tratamiento de una afección de tejido blando de un individuo comprenden administrar una composición de HA a un sitio de una afección de tejido blando del individuo para mejorar o tratar la afección de tejido blando. En algunas realizaciones, una afección de tejido blando incluye una afección de tejido de mama, una afección de tejido facial, una afección de cuello, una afección cutánea, una afección de la parte superior del brazo, una afección de antebrazo, una afección de la mano, una afección del hombro, una afección de la espalda, una afección del torso incluyendo una afección del abdomen, una afección de las nalgas, una afección de la parte superior de la pierna, una afección de la parte inferior de la pierna incluyendo una afección de la pantorrilla, una afección del pie incluyendo una afección del pániculo adiposo plantar, una afección del ojo, una afección genital, o una afección que afecta a otra parte, región o zona del cuerpo.

Algunos métodos de tratamiento de una afección de la piel comprenden administrar una composición de HA a un individuo que padece una afección cutánea para mejorar o tratar la afección cutánea. La deshidratación de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece deshidratación de la piel para rehidratar la piel, tratando de ese modo la deshidratación de la piel. La falta de elasticidad de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece una falta de elasticidad de la piel para aumentar la elasticidad de la piel, tratando de ese modo la falta de elasticidad de la piel. La aspereza de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA para disminuir la aspereza de la piel,

tratando de ese modo la aspereza de la piel. La falta de tersura de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece falta de tersura de la piel para hacer que la piel tenga mayor tersura, tratando de ese modo así la falta de tersura de la piel.

- 5 Una línea o marca de estiramiento de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece una línea o marca de estiramiento de la piel para reducir o eliminar la línea o marca de estiramiento de la piel, tratando de ese modo una línea o marca de estiramiento de la piel. La palidez de la piel puede tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece palidez de la piel para aumentar el tono o la luminosidad de la piel, tratando de ese modo la palidez de la piel. Las arrugas de la piel pueden tratarse mediante la administración de una composición de HA a un individuo que padece arrugas de la piel para reducir o eliminar las arrugas de la piel o hacer que la piel sea resistente a las arrugas de la piel, tratando de ese modo las arrugas de la piel.

- 15 Algunos métodos de tratamiento de una afección cutánea comprenden administrar una composición de HA a una región dérmica del individuo, para mejorar la afección cutánea. Las afecciones cutáneas tratadas por las composiciones divulgadas, sin limitación, aumentos, reconstrucciones, enfermedades, trastornos, defectos o imperfecciones de una parte, región o zona del cuerpo. En un aspecto, una afección cutánea tratada por las composiciones divulgadas incluyen, sin limitación, un aumento facial, una reconstrucción facial, una enfermedad facial, un trastorno facial, un defecto facial o una imperfección facial. En un aspecto, una afección cutánea tratada mediante las composiciones divulgadas puede incluir, sin limitación, deshidratación de la piel, una falta de elasticidad de la piel, aspereza de la piel, una falta de tersura de la piel, una línea o marca de estiramiento de la piel, palidez de la piel, un surco dérmico, una mejilla hundida, un labio fino, un defecto retro-orbital, un pliegue facial o una arruga.

#### EJEMPLO 1

- 25 Se hidratan ácido hialurónico de bajo peso molecular o ácido hialurónico de alto peso molecular (400 mg) y ciclodextrina (800 mg) en 1800 mg de NaOH al 1% en peso en una jeringa durante aproximadamente 30 min. En una jeringa independiente, se añaden 120 mg de BDDE y 600 mg de NaOH al 1% en peso. Se conectan las dos jeringas a través de un conector de jeringa. se mezclan los componentes en las dos jeringas anteriores aproximadamente 20 veces haciendo pasar el contenido hacia delante y hacia atrás entre las dos jeringas. se coloca la pasta mixta en un vial y en un baño de agua a 50°C durante aproximadamente 2,5 horas. Una vez que se forma el gel, se añaden 9,05 g de HCl-PBS (58,4 mg de HCl 12 N en 9,0 g de tampón de PBS) para neutralizar e hinchar el gel. El gel se dimensiona a través de un tamiz de ~60 µm y se mezcla aproximadamente 20 veces haciendo pasar el contenido hacia delante y hacia atrás entre 2 jeringas. El gel se coloca en una bolsa de diálisis RC de 15.000 MWCO y se dializa en PBS, un tampón de 7,4. Se continúa la diálisis durante 3 días, con cambio frecuente de tampón de PBS. Después de la diálisis, el gel se coloca en una jeringa y se almacena en una nevera a 4°C.

#### EJEMPLO 2

- 40 El procedimiento es similar al ejemplo 1, excepto en que se usa glicidil éter de pentaeritritol (30 mg) como agente de reticulación en lugar de BDDE.

#### EJEMPLO 3

- 45 Se disuelve retinol (20 mg) en isopropanol (5 ml). Entonces se mezcla con hidrogel de HA-ciclodextrina (2,0 g) del ejemplo 1. Se dializa el hidrogel frente a tampón de PBS y se almacena en una nevera a 4°C.

#### EJEMPLO 4

- 50 Se disuelve acetato de retinilo (20 mg) en isopropanol (8 ml). Entonces se mezcla con hidrogel de HA-ciclodextrina (2,0 g) del ejemplo 1. Se dializa el hidrogel frente a tampón de PBS y se almacena en una nevera a 4°C.

#### EJEMPLO 5

- 55 Se disuelve retinol (20 mg) en isopropanol (5 ml). Entonces se mezcla con hidrogel de HA-ciclodextrina (3,0 g) del ejemplo 2. Se dializa el hidrogel frente a tampón de PBS y se almacena en una nevera a 4°C.

#### EJEMPLO 6

- 60 Se disuelve acetato de retinilo (20 mg) en isopropanol (5 ml). Entonces se mezcla con hidrogel de HA-ciclodextrina (5,0 g) del ejemplo 2. Se dializa el hidrogel frente a tampón de PBS y se almacena en una nevera a 4°C.

#### EJEMPLO 7

- 65 Se prepara la disolución A tal como sigue. Se disuelve β-ciclodextrina (113,5 mg) en 50 ml de agua para producir una disolución 2 mM de la β-ciclodextrina. Se añadió etanol gota a gota a esta disolución para producir la disolución A.

Se prepara la disolución B tal como sigue. Se disuelve palmitato de retinilo (52,49 mg) en 100 ml de etanol para producir una disolución 1 mM de palmitato de retinal. Se añade agua para formar la disolución B.

- 5 Se mezclan la disolución A y la disolución B y se retira el etanol para obtener un complejo de palmitato de retinilo/ $\beta$  ciclodextrina disuelto en agua.

#### EJEMPLO 8

- 10 Se hidratan ácido hialurónico de bajo peso molecular o ácido hialurónico de alto peso molecular (400 mg) y complejo de  $\beta$ -ciclodextrina/acetato de retinilo (1:1) (800 mg) en 1800 mg de NaOH al 1% en peso en una jeringa durante aproximadamente 30 min. En una jeringa independiente, se añaden 120 mg de BDDE y 600 mg de NaOH al 1% en peso. Se conectan las dos jeringas a través de un conector de jeringa. Se mezclan los componentes en las dos jeringas anteriores aproximadamente 20 veces haciendo pasar el contenido hacia delante y hacia atrás entre las dos jeringas.
- 15 Se coloca la pasta mixta en un vial y en un baño de agua a 50°C durante aproximadamente 2,5 horas. Una vez que se forma el gel, se añaden 9,05 g de HCl-PBS (58,4 mg de HCl 12 N en 9,0 g de tampón de PBS) para neutralizar e hinchar el gel. El gel se dimensiona a través de un tamiz de  $\sim 60 \mu\text{m}$  y se mezcla aproximadamente 20 veces haciendo pasar el contenido hacia delante y hacia atrás entre 2 jeringas. El gel se coloca en una bolsa de diálisis RC de 15.000 MWCO y se dializa en PBS, un tampón de pH de 7,4. Se continúa la diálisis durante 3 días, con cambio frecuente de tampón de PBS. Después de la diálisis, el gel se coloca en una jeringa y se almacena en una nevera a 4°C.
- 20

#### EJEMPLO 9

##### Tratamiento de defectos faciales de la mejilla

- 25 Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para un trastorno facial.

Una mujer de 58 años de edad presenta una cara delgada. Piensa que su cara parece vieja, triste y amargada debido a una menor completitud del contorno de sus mejillas. La evaluación preoperatoria de la persona incluye la historia clínica y la exploración física de rutina, además del consentimiento informado completo que da a conocer todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa a la paciente determina que es candidata para la administración de las composiciones de relleno dérmico y los métodos divulgados en el presente documento.

- 30
- 35 Se proporciona una composición de la invención, tal como se describe en el ejemplo 8, en una jeringa de 20 ml. Se usan cánulas de infiltración romas de un orificio (3 mm de diámetro interno) para colocar aproximadamente 15 ml de la composición en la jeringa por vía subcutánea y bajo el sistema musculoponeurótico superficial en las mejillas izquierda y derecha.

- 40 Se monitoriza a la paciente durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa la zona de tratamiento y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Las mejillas de mujer están más llenas que antes del tratamiento. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque ella parece más joven que cuando llegó para el tratamiento.

#### EJEMPLO 10

##### Tratamiento de defectos faciales de los párpados

- 50 Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para un tratamiento de defectos de los párpados.

Una mujer de 37 años de edad presenta arrugas finas alrededor de los ojos e informa que sus ojos la hacen parecer vieja y enfadada. La evaluación preoperatoria de la persona incluye la historia clínica y el examen físico de rutina, además del consentimiento informado completo que da a conocer todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa a la paciente determina que es candidata para la administración de las composiciones de relleno dérmico y los métodos divulgados en el presente documento.

- 55
- 60 Se proporciona una composición, tal como la obtenida según se describe en el ejemplo 8, en una jeringa de 20 ml. Se inyectan aproximadamente 2,5 ml de la composición con una aguja fina por vía subcutánea en la piel por debajo de las arrugas en las regiones adyacentes a los ojos.

Se monitoriza a la paciente durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa los ojos de la paciente y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque sus ojos revitalizados y la piel parece rejuvenecida. Aproximadamente un año después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

#### EJEMPLO 11

Tratamiento de cicatrices de acné

Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para el tratamiento de cicatrices de acné.

Un hombre de 25 años de edad presenta cicatrices de acné moderadas en su línea mandibular incluyendo depresiones y picaduras. Informa que no está satisfecho con su aspecto y se siente socialmente inhibido debido a la percepción de su aspecto. La evaluación preoperatoria de la persona incluye historia clínica y exploración física de rutina, además del consentimiento informado completo que da a conocer todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al paciente determina que es candidato para la administración de las composiciones de relleno dérmico y los métodos divulgados en el presente documento.

Se proporciona una composición tal como la obtenida según se describe en el ejemplo 8, en jeringas de 10 ml. El médico inyecta una pequeña cantidad de la composición por debajo de la piel en cada zona deprimida o picada de la línea mandibular del paciente para elevar la zona para que coincida con la piel circundante.

El paciente vuelve para una visita de seguimiento con el médico en 14 días. El médico evalúa al paciente y determina que el tratamiento fue satisfactorio. El hombre informa que está satisfecho con los resultados del procedimiento porque su piel tiene un aspecto más liso y las cicatrices de acné son sustancialmente menos visibles. Aproximadamente seis meses después del procedimiento, el hombre vuelve para un tratamiento de seguimiento. Informa al médico que su calidad de vida ha mejorado enormemente desde el procedimiento y que ya no es tímido con respecto a su aspecto.

A menos que se indique de otro modo, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente.” Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener. Como mínimo, y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos notificados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales.

Ha de considerarse que los términos “un”, “una”, “el/la” y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en el presente documento pretende únicamente aclarar mejor la invención y no supone una limitación sobre el alcance de ninguna reivindicación. Nada del lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de cualquier elemento no reivindicado esencial para la puesta en práctica de la invención.

Agrupaciones de realizaciones o elementos alternativos divulgados en el presente documento no deben interpretarse como limitaciones. Puede hacerse referencia a cada elemento del grupo y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en el presente documento. Se prevé que uno o más elementos de un grupo pueden incluirse en, o eliminarse de, un grupo por motivos de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación de este tipo, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo tal como se ha modificado, cumpliendo por tanto con la descripción escrita de todos los grupos de tipo Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Producto de hidrogel estético dérmico que comprende:
- 5 (a) un ácido hialurónico;
- (b) una ciclodextrina; y
- 10 (c) una vitamina A;
- en el que la vitamina A está complejada con la ciclodextrina, la cantidad de vitamina A es de entre el 0,1% y el 4% en peso del producto, y la ciclodextrina y la vitamina A tienen una razón molar entre sí de 0,1:1 a 10:1.
2. Producto según la reivindicación 1, en el que la ciclodextrina y la vitamina A tienen una razón molar entre sí
- 15 de 1:1 a 2:1.