

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 329**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2012 PCT/US2012/021278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO12097272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2012 E 12703634 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2663342**

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

30 Prioridad:

13.01.2011 WO PCT/IB2011/000052

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.02.2021

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (50.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US y
ALLERGAN INDUSTRIE, SAS (50.0%)

72 Inventor/es:

GOUSSE, CECILE;
LEBRETON, PIERRE, F.;
PROST, NICOLAS;
PALIWAL, SUMIT y
VAN EPPS, DENNIS, E.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 805 329 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de hidrogel estables que incluyen fenilefrina

5 **Antecedentes**

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

El hialuronano, también conocido como ácido hialurónico (HA) es un glicosaminoglicano no sulfatado que se distribuye ampliamente por todo el cuerpo humano en los tejidos conjuntivos, epiteliales y neurales. El hialuronano es abundante en las diferentes capas de la piel, en las que tiene múltiples funciones tales como, por ejemplo, para garantizar una buena hidratación, para ayudar en la organización de la matriz extracelular, para actuar como material de relleno; y para participar en mecanismos de reparación tisular. Sin embargo, con la edad, disminuye la cantidad de hialuronano, colágeno, elastina y otros polímeros de la matriz presentes en la piel. Por ejemplo, el exponerse de manera repetida a la luz ultravioleta, por ejemplo, del sol, hace que las células dérmicas tanto disminuyan su producción de hialuronano como aumenten su tasa de degradación. Esta pérdida de hialuronano da como resultado diversos estados de la piel tales como, por ejemplo, imperfecciones, defectos, enfermedades y/o trastornos, y similares. Por ejemplo, existe una fuerte correlación entre el contenido de agua en la piel y los niveles de hialuronano en el tejido dérmico. A medida que la piel envejece, se reducen la cantidad y calidad de hialuronano en la piel. Estos cambios conducen a sequedad y arrugas de la piel.

Los rellenos dérmicos son útiles en el tratamiento de estados de los tejidos blandos y en otras terapias de la piel porque los rellenos pueden reemplazar polímeros de la matriz endógenos perdidos, o mejorar/facilitar la función de polímeros de la matriz existentes, para tratar estos estados de la piel. En el pasado, tales composiciones se han usado en aplicaciones cosméticas para rellenar arrugas, líneas, pliegues, cicatrices y para mejorar el tejido dérmico tal como, por ejemplo, para rellenar los labios delgados, o rellenar los ojos hundidos o los pómulos poco profundos. Un polímero de la matriz común usado en las composiciones de relleno dérmico es el hialuronano. Debido a que el hialuronano es natural para el cuerpo humano, generalmente es un tratamiento bien tolerado y de riesgo bastante bajo para una amplia variedad de estados de la piel.

Originariamente, las composiciones que comprenden hialuronano estaban compuestas por polímeros que se producen de manera natural, que existen en un estado no reticulado. Aunque presenta una excelente biocompatibilidad y afinidad por las moléculas de agua, el hialuronano que se produce de manera natural presenta propiedades biomecánicas deficientes como relleno dérmico. Tezel y Fredrickson, *The Science of Hyaluronic Acid Dermal Fillers*, J. Cosmet. Laser Ther. 10(1): 35-42 (2008); Kablik, *et al.*, *Comparative Physical Properties of Hyaluronic Acid Dermal Fillers*, Dermatol. Surg. 35 Supl. 1: 302-312 (2009); Beasley, *et al.*, *Hyaluronic Acid Fillers: A Comprehensive Review*, Facial Plast. Surg. 25(2): 86-94 (2009); cada uno de los cuales se incorpora por el presente documento como referencia en su totalidad. Un motivo principal es que debido a que este polímero no está reticulado, es altamente soluble y, como tal, se elimina rápidamente cuando se administra en una región de la piel. Tezel, citado anteriormente, 2008; Kablik, citado anteriormente, 2009; Beasley, citado anteriormente, 2009. Este aclaramiento *in vivo* se logra fundamentalmente mediante la degradación rápida de los polímeros, principalmente degradación enzimática a través de hialuronidasa y degradación química a través de radicales libres. Por tanto, aunque todavía está en uso comercial, las composiciones que comprenden polímeros de hialuronano no reticulados tienden a degradarse en el plazo de unos días después de la administración y, por tanto, requieren una reinyección bastante frecuente para mantener su efecto de mejora de la piel.

Para minimizar el efecto de estas rutas de degradación *in vivo*, los polímeros de la matriz se reticulan entre sí para formar un hidrogel estabilizado. Debido a que los hidrogeles que comprenden polímeros de la matriz reticulados son una sustancia más sólida, los rellenos dérmicos que comprenden tales hidrogeles permanecen en su lugar en el sitio del implante durante más tiempo. Tezel, citado anteriormente, 2008; Kablik, citado anteriormente, 2009; Beasley, citado anteriormente, 2009. Además, estos hidrogeles son más adecuados como relleno dérmico porque su naturaleza más sólida mejora las propiedades mecánicas del relleno, permitiendo que el relleno levante y rellene mejor una región de la piel. Tezel, citado anteriormente, 2008; Kablik, citado anteriormente, 2009; Beasley, citado anteriormente, 2009. Los polímeros de hialuronano se reticulan normalmente con un agente de reticulación para formar enlaces covalentes entre polímeros de hialuronano. Tales polímeros reticulados forman una red de hidrogel menos soluble en agua que es más resistente a la degradación y, por tanto, requiere una reinyección menos frecuente, que las composiciones de hialuronano no reticulado.

Los rellenos dérmicos actuales pueden estar asociados con una variedad de efectos secundarios. Por ejemplo, la administración de un relleno dérmico a un individuo se realiza normalmente usando una jeringa o aguja. Tal

administración podría provocar uno o más efectos secundarios no deseados tales como, por ejemplo, dolor e incomodidad para el individuo, hemorragia en y debajo del sitio de administración, y picor, inflamación e irritación en las proximidades del sitio de administración durante y después de la administración del relleno dérmico. Los rellenos dérmicos divulgados en la presente memoria descriptiva abordan estos y otros efectos secundarios no deseados proporcionando composiciones de hidrogel que comprenden agentes que reducen, escalonan o previenen uno o más de estos efectos secundarios.

Además, una formulación de relleno dérmico debe ser capaz de soportar la esterilización, que es un requisito estricto antes de que el producto pueda venderse (el producto debe ser estéril). La esterilización puede llevarse a cabo mediante esterilización con vapor, filtración, microfiltración, radiación gamma, luz de ETO o mediante una combinación de estos métodos. Se sabe que un relleno dérmico puede esterilizarse con vapor (someterse a tratamiento en autoclave) sin una degradación sustancial de las propiedades físicas, pero cuando una formulación de relleno dérmico contiene un componente lábil adicional (tal como un antioxidante, un agente antipruriginoso, un agente anticelulítico, un agente contra la cicatrización patológica, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un agente contra la irritación, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un agente antihemorrágico como un agente hemostático o agente antifibrinolítico, un agente desescamante, un agente tensor, un agente antiacné, un agente de pigmentación, un agente antipigmentación o un agente hidratante) toda la formulación de relleno dérmico o al menos el agente adicional (termolábil) se esteriliza tradicionalmente mediante un tratamiento no térmico, tal como mediante un método de esterilización por filtración. Por tanto, un producto de relleno dérmico conocido (REVITACARE® Bio-Revitalization, REVITACARE® Laboratory, Saint-Ouen-l'Aumône, Francia) se vende en dos viales o recipientes independiente, conteniendo un vial el HA (que se esteriliza en autoclave) y conteniendo el segundo vial componentes adicionales (el contenido del segundo vial se esteriliza por filtración). Otro producto de relleno dérmico conocido NCTF® 135HA (Laboratoires Filorga, París, Francia) se vende en un único recipiente que contiene tanto hialuronano como cualquier componente adicional, habiéndose esterilizado todos por microfiltración. Los rellenos dérmicos divulgados en la presente memoria descriptiva abordan este problema desarrollando rellenos dérmicos que se esterilizan por completo mediante un tratamiento térmico, es decir, en algunas realizaciones de esta invención, ninguno de los componentes se esteriliza únicamente usando un tratamiento no térmico tal como, por ejemplo, filtración.

El documento WO 2010/015900 A1 divulga rellenos de tejidos blandos, por ejemplo, rellenos dérmicos y subdérmicos, basados en ácidos hialurónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Sumario

La presente memoria descriptiva proporciona nuevos rellenos dérmicos útiles para tratar estados de la piel que permanecen estables después de un tratamiento térmico usado para esterilizar las composiciones. Un aspecto de los rellenos dérmicos divulgados, y una distinción significativa con respecto a los rellenos dérmicos conocidos, es que los rellenos dérmicos divulgados en el presente documento se preparan: 1) mezclando polímeros de glicosaminoglicano y el/los agente(s) adicional(es) divulgado(s) en el presente documento, y luego; (2) sometiendo a tratamiento térmico la composición de relleno dérmico a al menos 100°C (sin esterilización por filtración de ningún componente); (3) en el que dicho tratamiento mantiene las propiedades deseadas de las composiciones de hidrogel. Las composiciones de hidrogel divulgadas no presentan ninguna degradación significativa tal como se muestra mediante las pruebas antes y después del tratamiento en autoclave. Las composiciones de hidrogel divulgadas son sustancialmente termoestables tal como se determina mediante la conservación de una o más de las siguientes características después de la esterilización: claridad (transparencia y translucidez), homogeneidad, fuerza de extrusión, cohesividad, concentración de hialuronano, concentración de agente(s), osmolaridad, pH, u otras características reológicas deseadas por el hidrogel antes del tratamiento térmico.

Las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento también pueden presentar una mayor estabilidad que una composición de hidrogel sin el constituyente adicional. Sin desear restringirse por la teoría, puede ser que la matriz de hidrogel de los polímeros de glicosaminoglicano reticulados usados en la presente formulación secuestre, se vuelva no reactiva y, por tanto, impida que el componente adicional (tal como se expone en los siguientes ejemplos) se degrade y provoque la degradación de la formulación de relleno dérmico durante la esterilización con vapor. Además, el componente adicional puede ser hidrófilo y proporciona protección a los polímeros de glicosaminoglicano frente a la degradación durante la esterilización con vapor y/o después de la administración de la formulación de relleno dérmico a un paciente. Sin desear restringirse por la teoría, la incorporación de un componente adicional en la formulación de relleno dérmico puede inhibir la eliminación de radicales libres en el sitio de inyección/implante, prolongando de ese modo la duración del relleno dérmico después de la administración al paciente. Después de la esterilización con vapor, el componente adicional puede, tras la administración (tal como mediante inyección subdérmica), liberarse de la formulación de relleno dérmico para un efecto cosmético o terapéutico.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición de relleno dérmico inyectable tal como se define en las reivindicaciones, que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente en una concentración del 0,001% p/p al 0,1% p/p.

Otros aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan un método de preparación de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, comprendiendo el método a) mezclar el polímero de glicosaminoglicano

y el al menos un agente; y b) someter a tratamiento térmico la mezcla; en el que el tratamiento térmico mantiene las propiedades de hidrogel deseadas divulgadas en el presente documento.

Aún otros aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan la composición de relleno dérmico inyectable para su uso en un método de tratamiento de un estado de la piel en un individuo que lo necesita, comprendiendo el método las etapas de administrar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento en una región dérmica del individuo, en el que la administración mejora el estado de la piel. Los estados de la piel tratados por las composiciones divulgadas incluyen, sin limitación, aumentos, reconstrucciones, enfermedades, trastornos, defectos o imperfecciones de una parte, región o área del cuerpo. En un aspecto, un estado de la piel tratado por las composiciones divulgadas incluye, sin limitación, un aumento facial, una reconstrucción facial, una enfermedad facial, un trastorno facial, un defecto facial o una imperfección facial. En un aspecto, un estado de la piel tratado por las composiciones divulgadas incluye, sin limitación, deshidratación de la piel, falta de elasticidad de la piel, aspereza de la piel, falta de tersura de la piel, una marca o estría de la piel, palidez de la piel, un hoyuelo dérmico, un pómulo hundido, un labio delgado, un defecto retroorbitario, un pliegue facial o una arruga.

En otros aspectos de la invención, se proporciona una composición de hidrogel que comprende el polímero basado en ácido hialurónico y al menos fenilefrina, en el que la composición de hidrogel se esteriliza mediante tratamiento térmico y/o tratamiento con presión, por ejemplo, mediante tratamiento en autoclave, por ejemplo, se esteriliza en un procedimiento que comprende un tratamiento térmico de al menos 100°C. Ventajosamente, la composición esterilizada térmicamente es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante hasta al menos aproximadamente 3 meses, por ejemplo, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 24 meses o al menos aproximadamente 36 meses.

Según la invención, la fenilefrina está presente en una concentración del 0,001% (p/p) al 0,1% (p/p). En algunas realizaciones, la fenilefrina está presente en una cantidad de entre aproximadamente 100 ppm y aproximadamente 500 ppm, por ejemplo, entre aproximadamente 300 ppm y aproximadamente 400 ppm. En algunas realizaciones, la fenilefrina está presente en una cantidad de aproximadamente 400 ppm. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente anestésico, por ejemplo, lidocaína o un agente similar, presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% (p/p) a aproximadamente el 1,0% (p/p) de la composición total. En algunas realizaciones, la lidocaína está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,3% p/p. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente antioxidante, por ejemplo, manitol presente en una cantidad de aproximadamente el 0,01% (p/p) a aproximadamente el 5% (p/p) de la composición total.

En una realización, se proporciona una composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente a una concentración de aproximadamente 300 ppm a aproximadamente 400 ppm. En algunas realizaciones, la composición se ha esterilizado, por ejemplo, esterilizado térmicamente, en un procedimiento que comprende un tratamiento térmico de al menos 100°C, y es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante al menos 6 meses o más, por ejemplo, durante mínimo 12 meses. La composición puede comprender además lidocaína mezclada con el polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina. La lidocaína puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1,0% p/p. Por ejemplo, la lidocaína puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,3% p/p.

En algunas realizaciones, el polímero basado en ácido hialurónico está presente a una concentración de aproximadamente 5 mg/g a aproximadamente 40 mg/g, y comprende un polímero de hialuronano de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio mayor de 300.000 Da y menor de aproximadamente 800.000 Da, por ejemplo, un peso molecular medio mayor de 2.000.000 Da y menor de aproximadamente 5.000.000 Da. En algunas realizaciones, el polímero basado en ácido hialurónico comprende tanto hialuronano de alto peso molecular como hialuronano de bajo peso molecular, en el que el hialuronano de alto peso molecular tiene un peso molecular mayor de 2.000.000 Da y en el que el hialuronano de bajo peso molecular tiene un peso molecular menor de 1.000.000 Da.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación de la estructura de un ascorbil-2-glucósido, también conocido como AA2G™ (Hayashibara International, Okayama, Japón).

La figura 2 es un gráfico que muestra la síntesis de procolágeno (% de control) para el control; un hidrogel basado en HA con lidocaína al 0,3% (p/p) y ascorbil-2-glucósido (AA2G™) al 0,6% (p/p) en tampón fosfato; y un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™) al 0,6% (p/p) y lidocaína al 0,3% (p/p).

La figura 3 es un gráfico que muestra la fuerza de extrusión a lo largo del tiempo (equivalente a 3 años a 25°C) en composiciones: control; un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™) y lidocaína; y un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™), lidocaína y TPGS.

La figura 4 es un gráfico que muestra el pH a lo largo del tiempo (equivalente a 3 años a 25°C) en composiciones: control; un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™) y lidocaína; y un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™), lidocaína y TPGS.

La figura 5 es un gráfico de tan delta 1 Hz a lo largo del tiempo (equivalente de 3 años a 25°C) en composiciones: control, un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™); un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™) y lidocaína; y un hidrogel basado en HA con ascorbil-2-glucósido (AA2G™), lidocaína y TPGS.

La figura 6 es un análisis mediante HPLC (columna C18, eluyente: tampón fosfato de sodio (pH = 2,2)/2-propanol al 10%, 0,7 ml/min; detección a 260 nm) de ascorbil-2-glucósido (AA2G™), lidocaína e IPA (coeluyente) después de tratamiento en autoclave (equivalente a 3 años a 25°C).

La figura 7 es un gráfico que compara las propiedades antioxidantes en las composiciones: control frente a JUVEDERM® Ultra con lidocaína, un ascorbil-2-glucósido (AA2G™) y JUVEDERM® Ultra con lidocaína.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a una composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente a una concentración del 0,001% p/p al 0,1% p/p. Se definen composiciones preferidas de la invención en las reivindicaciones dependientes. Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano. La composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede comprender además dos o más polímeros de glicosaminoglicano diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "glicosaminoglicano" es sinónimo de "GAG" y "mucopolisacárido" y se refiere a polisacáridos no ramificados largos que consisten en unidades de disacárido de repetición. La unidad de repetición consiste en una hexosa (azúcar de seis carbonos) o un ácido hexurónico, unido a una hexosamina (azúcar de seis carbonos que contiene nitrógeno) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los miembros de la familia de GAG varían en el tipo de unidad de hexosamina, hexosa o ácido hexurónico que contienen, tal como, por ejemplo, ácido glucurónico, ácido idurónico, galactosa, galactosamina, glucosamina) y también pueden variar en la geometría del enlace glicosídico. Cualquier polímero de glicosaminoglicano es útil en las composiciones de hidrogel divulgadas en el presente documento con la condición de que el polímero de glicosaminoglicano mejore un estado de la piel. Los ejemplos no limitativos de glicosaminoglicanos incluyen sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, hialuronano. Los ejemplos no limitativos de una sal aceptable de un glicosaminoglicano incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio, sales de calcio, y combinaciones de los mismos. Los glicosaminoglicanos y sus polímeros resultantes útiles en las composiciones de hidrogel y los métodos divulgados en el presente documento se describen, por ejemplo, en Piron y Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, publicación de patente estadounidense 2003/0148995; Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose, Preparation and Uses, publicación de patente estadounidense 2008/0089918; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, publicación de patente estadounidense 2010/0028438; y Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, publicación de patente estadounidense 2006/0194758; y Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, publicación de patente internacional WO 2004/073759, cada uno de los cuales se incorpora por el presente documento como referencia en su totalidad. Los GAG útiles en las composiciones de hidrogel y los métodos divulgados en el presente documento están disponibles comercialmente tales como, por ejemplo, los rellenos dérmicos basados en hialuronano JUVEDERM®, JUVEDERM® 30, JUVEDERM® Ultra, JUVEDERM® Ultra Plus, JUVEDERM® Ultra XC y JUVEDERM® Ultra Plus XC (Allergan Inc, Irvine, California). La tabla 1 enumera GAG representativos.

Nombre	Ácido hexurónico/hexosa	Hexosamina	Geometría de enlace glicosídico	Características únicas
Sulfato de condroitina	GlcUA o GlcUA(2S)	GalNAc o GalNAc(4S) o GalNAc(6S) o GalNAc(4S,6S)	-4GlcUAβ1-3GalNAcβ1-	GAG más prevalente
Sulfato de dermatano	GlcUA o IdoUA o IdoUA(2S)	GalNAc o GalNAc(4S) o GalNAc(6S) o GalNAc(4S,6S)	-4IdoUAβ1-3GalNAcβ1-	Se distingue del sulfato de condroitina por la presencia de ácido idurónico, aunque algunos monosacáridos de ácido hexurónico pueden ser ácido glucurónico.
Sulfato de queratano	Gal o Gal(6S)	GlcNAc o GlcNAc(6S)	-3Gal(6S)β1-4GlcNAc(6S)β1-	El sulfato de queratano tipo II puede estar fucosilado.

Heparina	GlcUA o IdoUA(2S)	GlcNAc o GlcNS o GlcNAc(6S) o GlcNS(6S)	-4IdoUA(2S) α 1-4GlcNS(6S) α 1-	La mayor densidad de carga negativa de cualquier molécula biológica conocida
Sulfato de heparano	GlcUA o IdoUA o IdoUA(2S)	GlcNAc o GlcNS o GlcNAc(6S) o GlcNS(6S)	-4GlcUA β 1-4GlcNAc α 1-	De estructura muy similar a la heparina, sin embargo, las unidades de disacárido de sulfatos de heparano se organizan en dominios sulfatados y no sulfatados distintos.
Hialuronano	GlcUA	GlcNAc	-4GlcUA β 1-3GlcNAc β 1-	El único GAG que está exclusivamente no sulfatado
<p>GlcUA = ácido β-D-glucurónico GlcUA(2S) = ácido 2-O-sulfo-β-D-glucurónico IdoUA = ácido α-L-idurónico IdoUA(2S) = ácido 2-O-sulfo-α-L-idurónico Gal = β-D-galactosa Gal(6S) = 6-O-sulfo-β-D-galactosa GalNAc = β-D-N-acetilgalactosamina GalNAc(4S) = 4-O-sulfato de β-D-N-acetilgalactosamina GalNAc(6S) = 6-O-sulfato de β-D-N-acetilgalactosamina GalNAc(4S,6S) = 4-O, 6-O-sulfato de β-D-N-acetilgalactosamina GlcNAc = α-D-N-acetilglucosamina GlcNS = α-D-N-sulfoglucosamina GlcNS(6S) = 6-O-sulfato de α-D-N-sulfoglucosamina</p>				

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de sulfato de condroitina. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero de sulfato de condroitina" se refiere a un polímero sulfatado no ramificado de longitud variable que comprende disacáridos de dos monosacáridos alternos de ácido D-glucurónico (GlcA) y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un polímero de sulfato de condroitina también puede incluir residuos de ácido D-glucurónico que se epimerizan en ácido L-idurónico (IdoA), en cuyo caso el disacárido resultante se denomina sulfato de dermatano. Un polímero de sulfato de condroitina puede tener una cadena de más de 100 azúcares individuales, cada uno de los cuales puede sulfatarse en posiciones y cantidades variables. Los polímeros de sulfato de condroitina son un componente estructural importante del cartílago y proporcionan gran parte de su resistencia a la compresión. Cualquier polímero de sulfato de condroitina es útil en las composiciones divulgadas en el presente documento con la condición de que el polímero de sulfato de condroitina mejore un estado de la piel. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables de sulfato de condroitina incluyen sulfato de condroitina de sodio, sulfato de condroitina de potasio, sulfato de condroitina de magnesio, sulfato de condroitina de calcio, y combinaciones de los mismos.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de sulfato de queratano. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero de sulfato de queratano" se refiere a un polímero de longitud variable que comprende unidades de disacárido, que incluyen a su vez β -D-galactosa y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los disacáridos dentro de la región de repetición del sulfato de queratano pueden fucosilarse y el ácido N-acetilneuramínico ocupa el extremo de las cadenas. Cualquier polímero de sulfato de queratano es útil en las composiciones divulgadas en el presente documento con la condición de que el polímero de sulfato de queratano mejore un estado de la piel. Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables de sulfato de queratano incluyen sulfato de queratano de sodio, sulfato de queratano de potasio, sulfato de queratano de magnesio, sulfato de queratano de calcio, y combinaciones de los mismos.

Según las reivindicaciones, la presente invención se refiere a una composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente en una concentración del 0,001% p/p al 0,1% p/p. Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan así, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de hialuronano. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero de ácido hialurónico" es sinónimo de "polímero de HA", "polímero de ácido hialurónico" y "polímero de hialuronato" se refiere a un polímero de glicosaminoglicano no sulfatado, aniónico que comprende unidades de disacárido, que incluyen a su vez monómeros de ácido D-glucurónico y D-N-acetilglucosamina, unidos entre sí mediante enlaces glucosídicos β -1,4 y β -1,3 alternos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los polímeros de hialuronano pueden purificarse a partir de fuentes animales y no animales. Los polímeros de hialuronano pueden variar en tamaño desde aproximadamente 5.000 Da hasta aproximadamente 20.000.000 Da. Cualquier polímero de hialuronano es útil

en las composiciones divulgadas en el presente documento con la condición de que el hialuronano mejore un estado de la piel.

Los ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables de hialuronano incluyen hialuronano de sodio, hialuronano de potasio, hialuronano de magnesio, hialuronano de calcio, y combinaciones de los mismos.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "reticulado" se refiere a los enlaces intermoleculares que unen las moléculas de polímero individuales, o cadenas monoméricas, para dar una estructura más estable como un gel. Como tal, un polímero de glicosaminoglicano reticulado tiene al menos un enlace intermolecular que une al menos una molécula de polímero individual a otra. La reticulación de los polímeros de glicosaminoglicano normalmente da como resultado la formación de un hidrogel. Tales hidrogeles tienen alta viscosidad y requieren una fuerza considerable para extruirlos a través de una aguja fina. Los polímeros de glicosaminoglicano divulgados en el presente documento pueden reticularse usando agentes de reticulación de dialdehídos y disulfuros que incluyen, sin limitación, agentes de reticulación basados en PEG multifuncionales, divinilsulfonas, diglicidil éteres y bis-epóxidos, biscarbodiimida. Los ejemplos no limitativos de agentes de reticulación de hialuronano incluyen agentes de reticulación basados en PEG multifuncionales tales como tetraglicidil éter de pentaeritritol (PETGE), divinilsulfona (DVS), diglicidil éter de 1,4-butanodiol (BDDE), 1,2-bis(2,3-epoxipropoxi)etileno (EGDGE), 1,2,7,8-diepoxiocetano (DEO), (fenileno-bis(etil)-carbodiimida y 1,6-hexametileno-bis(etilcarbodiimida), dihidrazida adípica (ADH), suberato de bis(sulfosuccinimidilo) (BS), hexametildiamina (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, solicitud de patente estadounidense 12/910.466, presentada el 22 de octubre de 2010, que se incorpora por el presente documento como referencia en su totalidad. Se describen ejemplos no limitativos de métodos de reticulación de polímeros de glicosaminoglicano, por ejemplo, en polímeros de glicosaminoglicano útiles en las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento se describen, por ejemplo, en Piron y Tholin, Polysaccharide Crosslinking, Hydrogel Preparation, Resulting Polysaccharides(s) and Hydrogel(s), uses Thereof, publicación de patente estadounidense 2003/0148995; Lebreton, Cross-Linking of Low and High Molecular Weight Polysaccharides Preparation of Injectable Monophase Hydrogels; Lebreton, Viscoelastic Solutions Containing Sodium Hyaluronate and Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose, Preparation and Uses, publicación de patente estadounidense 2008/0089918; Lebreton, Hyaluronic Acid-Based Gels Including Lidocaine, publicación de patente estadounidense 2010/0028438; y Polysaccharides and Hydrogels thus Obtained, publicación de patente estadounidense 2006/0194758; y Di Napoli, Composition and Method for Intradermal Soft Tissue Augmentation, publicación de patente internacional WO 2004/073759.

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

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, polímeros de hialuronano de alto peso molecular o polímeros de hialuronano de bajo y alto peso molecular. Tal como se usa en el presente documento, el término "alto peso molecular" cuando se refiere a "hialuronano" se refiere a polímeros de hialuronano que tienen un peso molecular medio de 1.000.000 Da o mayor. Los ejemplos no limitativos de polímeros de hialuronano de alto peso molecular incluyen polímeros de hialuronano de aproximadamente 1.500.000 Da, aproximadamente 2.000.000 Da, aproximadamente 2.500.000 Da, aproximadamente 3.000.000 Da, aproximadamente 3.500.000 Da, aproximadamente 4.000.000 Da, aproximadamente 4.500.000 Da, y aproximadamente 5.000.000 Da. Tal como se usa en el presente documento, el término "bajo peso molecular" cuando se refiere a "hialuronano" se refiere a polímeros de hialuronano que tienen un peso molecular medio de menos de 1.000.000 de Da. Los ejemplos no limitativos de polímeros de hialuronano de bajo peso molecular incluyen polímeros de hialuronano de aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da, y aproximadamente 900.000 Da.

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

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

- En aún otra realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulados en la que los polímeros de hialuronano reticulados comprenden una combinación de polímeros de hialuronano de alto peso molecular y polímeros de hialuronano de bajo peso molecular, en diversas razones. En aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano reticulados en la que los polímeros de hialuronano reticulados comprenden una combinación de polímeros de hialuronano de alto peso molecular y polímeros de hialuronano de bajo peso molecular en una razón de aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:5 aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:15 o aproximadamente 1:20.
- Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano reticulado que tiene un grado de reticulación. Tal como se usa en el presente documento, el término "grado de reticulación" se refiere al porcentaje de unidades monoméricas de polímero de glicosaminoglicano, tales como, por ejemplo, las unidades de monómero de disacárido de hialuronano que se unen a un agente de reticulación. El grado de reticulación se expresa como la razón en porcentaje en peso del agente de reticulación con respecto a glicosaminoglicano.
- Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano no reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "no reticulado" se refiere a la falta de enlaces intermoleculares que unen las moléculas de polímero de glicosaminoglicano individuales, o cadenas monoméricas. Como tal, un polímero de glicosaminoglicano no reticulado no se une a ningún otro polímero de glicosaminoglicano por un enlace intermolecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de sulfato de condroitina no reticulado, un polímero de sulfato de dermatano no reticulado, un polímero de sulfato de queratano no reticulado, un polímero de heparano no reticulado, un polímero de sulfato de heparano no reticulado o un polímero de hialuronano no reticulado. Los polímeros de glicosaminoglicano no reticulados son solubles en agua y generalmente siguen siendo de naturaleza fluida. Como tal, los polímeros de glicosaminoglicano no reticulados se mezclan a menudo con una composición de hidrogel basada en polímero de glicosaminoglicano como lubricante para facilitar el procedimiento de extrusión de la composición a través de una aguja fina.
- En una realización, una composición comprende un polímero de glicosaminoglicano no reticulado en la que el polímero de glicosaminoglicano no reticulado está presente en una cantidad suficiente para mejorar un estado de la piel tal como se divulga en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 2 mg/g, aproximadamente 3 mg/g, aproximadamente 4 mg/g, aproximadamente 5 mg/g, aproximadamente 6 mg/g, aproximadamente 7 mg/g, aproximadamente 8 mg/g, aproximadamente 9 mg/g, aproximadamente 10 mg/g, aproximadamente 11 mg/g, aproximadamente 12 mg/g, aproximadamente 13 mg/g, aproximadamente 13,5 mg/g, aproximadamente 14 mg/g, aproximadamente 15 mg/g, aproximadamente 16 mg/g, aproximadamente 17 mg/g, aproximadamente 18 mg/g, aproximadamente 19 mg/g, aproximadamente 20 mg/g, aproximadamente 40 mg/g, o aproximadamente 60 mg/g. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, al menos 1 mg/g, al menos 2 mg/g, al menos 3 mg/g, al menos 4 mg/g, al menos 5 mg/g, al menos 10 mg/g, al menos 15 mg/g, al menos al menos 20 mg/g, al menos 25 mg/g al menos 35 mg/g, o al menos 40 mg/g. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, como máximo 1 mg/g, como máximo 2 mg/g, como máximo 3 mg/g, como máximo 4 mg/g, como máximo 5 mg/g, como máximo 10 mg/g, como máximo 15 mg/g, como máximo como máximo 20 mg/g, o como máximo 25 mg/g. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado está presente a una concentración de, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/g a aproximadamente 60 mg/g, de aproximadamente 10 mg/g a aproximadamente 40 mg/g, de aproximadamente 7,5 mg/g a aproximadamente 19,5 mg/g, de aproximadamente 8,5 mg/g a aproximadamente 18,5 mg/g, de aproximadamente 9,5 mg/g a aproximadamente 17,5 mg/g, de aproximadamente 10,5 mg/g a aproximadamente 16,5 mg/g, de aproximadamente 11,5 mg/g a aproximadamente 15,5 mg/g, o de aproximadamente 12,5 mg/g a aproximadamente 14,5 mg/g.
- En una realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulados de bajo peso molecular. En aspectos de esta realización, una composición comprende un hialuronano no reticulado que tiene un peso molecular medio de, por ejemplo, aproximadamente 100.000 Da, aproximadamente 200.000 Da, aproximadamente 300.000 Da, aproximadamente 400.000 Da, aproximadamente 500.000 Da, aproximadamente 600.000 Da, aproximadamente 700.000 Da, aproximadamente 800.000 Da, o aproximadamente 900.000 Da. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulados que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, como máximo 100.000 Da, como máximo 200.000 Da, como máximo 300.000 Da, como máximo 400.000 Da, como máximo 500.000 Da, como máximo 600.000 Da, como máximo 700.000 Da, como máximo 800.000 Da, como máximo 900.000 Da, o como máximo 950.000. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición comprende polímeros de hialuronano no reticulados que tienen un peso molecular medio de, por ejemplo, aproximadamente 100.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 200.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de

aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 500.000 Da, de aproximadamente 500.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 600.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 700.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 800.000 Da a aproximadamente 950.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 600.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 700.000 Da, de aproximadamente 300.000 Da a aproximadamente 800.000 Da, o de aproximadamente 400.000 Da a aproximadamente 700.000 Da.

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano sustancialmente no reticulado. Tal como se demanda en el presente documento, el término "sustancialmente no reticulado" se refiere a la presencia de polímeros de glicosaminoglicano no reticulados en una composición divulgada en el presente documento a un nivel de al menos el 90% en peso de la composición, componiéndose como máximo el 10% en peso restante de la composición de otros componentes, incluyendo polímeros de glicosaminoglicano reticulados. En aspectos de esta realización, una composición comprende un polímero de sulfato de condroitina sustancialmente no reticulado, un polímero de sulfato de dermatano sustancialmente no reticulado, un polímero de sulfato de queratano sustancialmente no reticulado, un polímero de sulfato de heparano sustancialmente no reticulado o un polímero de hialuronano sustancialmente no reticulado. En otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado representa, por ejemplo, aproximadamente el 90% o más en peso, aproximadamente el 91% o más en peso, aproximadamente el 92% o más en peso, aproximadamente el 93% o más en peso, aproximadamente el 94% o más en peso, aproximadamente el 95% o más en peso, aproximadamente el 96% o más en peso, aproximadamente el 97% o más en peso, aproximadamente el 98% o más en peso, o aproximadamente el 99% o más, o aproximadamente el 100% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición. En aún otros aspectos de esta realización, una composición comprende un glicosaminoglicano no reticulado en la que el glicosaminoglicano no reticulado representa, por ejemplo, de aproximadamente el 90% a aproximadamente 100% en peso, de aproximadamente 93% a aproximadamente el 100% en peso, de aproximadamente el 95% a aproximadamente el 100% en peso, o de aproximadamente el 97% a aproximadamente el 100% en peso, del glicosaminoglicano total presente en la composición.

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel que está completamente libre de un polímero de glicosaminoglicano reticulado. Tal como se usa en el presente documento, el término "completamente libre" se refiere a una composición que dentro del intervalo de detección del instrumento o procedimiento que este usándose, no pueden detectarse polímeros de glicosaminoglicano reticulados o no puede confirmarse su presencia. En un aspecto de esta realización, una composición comprende un sulfato de condroitina que está completamente libre de un polímero de sulfato de condroitina reticulado, un sulfato de dermatano completamente libre de un polímero de sulfato de dermatano reticulado, un sulfato de queratano completamente libre de un polímero de sulfato de queratano reticulado, un heparano completamente libre de un polímero de heparano reticulado, un sulfato de heparano completamente libre de un polímero de sulfato de heparano reticulado, o un sulfato de hialuronano completamente libre de un polímero de hialuronano reticulado.

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

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

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

Según la invención, se proporciona una composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente en una concentración del 0,001% p/p al 0,1% p/p. Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender además y opcionalmente otro agente o combinación de agentes que proporcionan un efecto beneficioso cuando la composición se administra a un individuo. Tales agentes beneficiosos incluyen, sin limitación, un antioxidante, un agente antipruriginoso, un agente anticelulítico, un agente contra la cicatrización patológica, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un agente contra la irritación, un vasoconstrictor, un vasodilatador, un agente antihemorrágico como un agente hemostático o un agente antifibrinolítico, un agente de desescamación, un agente tensor, un agente antiacné, un agente de pigmentación, un agente antipigmentación o un agente hidratante.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente anestésico. Un agente anestésico es preferiblemente un agente anestésico local, es decir, un agente anestésico que provoca una anestesia local reversible

y una pérdida de nocicepción tal como, por ejemplo, anestésicos locales de aminoamida y anestésicos locales de aminoéster. La cantidad de un agente anestésico incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar el dolor experimentado por un individuo tras la administración de la composición. Como tal, la cantidad de un agente anestésico incluido en una composición divulgada en la presente memoria descriptiva está entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5% en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de los agentes anestésicos incluyen lidocaína, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butambeno, butanilicaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, diciclomina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetraacaína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoadrol, lidocaína, mepivacaína, mepirilcaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetraacaína, tolicaína, trimecaína, zolamina, combinaciones de los mismos y sales de los mismos. Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoéster incluyen procaína, cloroprocaína, cocaína, ciclometacaína, dimetocaína (larocaína), propoxicaína, procaína (novocaína), proparacaína, tetraacaína (ametocaína). Los ejemplos no limitativos de anestésicos locales de aminoamida incluyen articaína, bupivacaína, cincocaína (dibucaína), etidocaína, levobupivacaína, lidocaína (lignocaína), mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente anestésico o una pluralidad de agentes anestésicos. Un ejemplo no limitativo de una combinación de anestésico local es lidocaína/prilocaína (EMLA).

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

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente antioxidante. La cantidad de un agente antioxidante incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para reducir o impedir la degradación de una composición divulgada en el presente documento tal como, por ejemplo, degradación enzimática y/o degradación química de la composición. Como tal, la cantidad de un agente antioxidante incluido en una composición divulgada en el presente documento está entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 10% en peso de la composición total. Los ejemplos no limitativos de agentes antioxidantes incluyen un poliol, un

flavonoide, una fitoalexina, un agente de ácido ascórbico, un tocoferol, un tocotrienol, un ácido lipoico, una melatonina, un carotenoide, un análogo o derivado de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antioxidante o una pluralidad de agentes antioxidantes, un retinol, coenzima, idebenona, alopurinol, glutatión, selenito de sodio.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un poliol. Tal como se usa en el presente documento, el término "poliol" es sinónimo de "alcohol de azúcar", "alcohol polihidroxilado" y "polialcohol" y se refiere a una forma hidrogenada de hidrato de carbono, cuyo grupo carbonilo (aldehído o cetona, azúcar reductor) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario (de ahí el alcohol) tal como, por ejemplo, manitol a partir de manosa, xilitol a partir de xilosa y lactitol a partir de lactulosa. Los polioles tienen la fórmula general $H(HCHO)_n+1H$. Tanto los monosacáridos como los disacáridos pueden formar polioles; sin embargo, los polioles derivados de disacáridos no están completamente hidrogenados porque sólo está disponible un grupo aldehído para la reducción. Los ejemplos no limitativos de polioles incluyen glicerol, eritritol, treitol, arabitol, eritritol, ribitol, xilitol, galactitol (o dulcitol), glucitol (o sorbitol), iditol, inositol, manitol, isomaltosa, lactitol, maltitol y poliglicitol. Pueden hallarse otros ejemplos no limitativos de polioles, por ejemplo, en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel *et al.*, Eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman *et al.*, Eds., McGraw-Hill Professional, 10ª ed. 2001); y *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe *et al.*, APhA Publications, 4ª edición 2003), cada uno de los cuales se incorpora por el presente documento como referencia en su totalidad.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un flavonoide (tabla 2). Un flavonoide (o bioflavonoide) se refiere a la clase de metabolitos secundarios polifenólicos que contienen cetona y que no contienen cetona que se encuentran en plantas que se conoce bien que tienen diversos efectos bioquímicos y antioxidantes beneficiosos. Los ejemplos no limitativos de flavonoides incluyen flavonoides C-metilados, flavonoides O-metilados, isoflavonoides, neoflavonoides, flavonolignanos, furanoflavonoides, piranoflavonoides, metilendioxi flavonoides, flavonoides prenilados, auronas, flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, flavan-3-oles, flavan-4-oles, leucoantocianidina (flavan-3,4-dioles), antocianidinas y taninos. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición divulgada en la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences* Mac Publishing Company, Easton, PA 16ª edición 1980.

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

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

Los ejemplos no limitativos de flavonas incluyen acacetina, apiina, apigenina, apigetrina, artoindonesianina P, baicaleína, baicalina, crisina, cinarósido, diosmetina, diosmina, eupatilina, flavoxato, 6-hidroxiflavona, genkwanina, hidrosmina, luteolina, nepetina, nepitrina (7-glucósido de nepetina), nobiletina, orientina (isoorientina), oroxindina, oroxilina A, roifolina, escutelareína, escutelarina, tangeritina, tectocrisina, tetuína, tricina, veronicastrósido, vitexina (isovitexina) y wogonina. Los ejemplos no limitativos de flavonoles incluyen 3-hidroxiflavona, azaleatina, fisetina, galangina, gosipetina, kampferida, kampferol, isoramnetina, morina, miricetina, natsudaídaína, paquipodol, quercetina, ramnazina, ramnetina y soforina. Los ejemplos no limitativos de flavanonas incluyen butina, eriodictiol, hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, isosakuranetina, naringenina, naringina, pinocembrina, poncirina, sakuranetina, sakuranina y esterubina. Los ejemplos no limitativos de flavanonoles incluyen taxifolina (dihidroquercetina) y aromadedrina (dihidrocampferol).

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

Los neoflavonoides incluyen 4-arilcumarinas (neoflavonas), 4-arilcromanos, dalbergionas y dalbergiquinoles (tabla 2). Las neoflavonas son compuestos derivados de 4-fenilcumarina (o 4-aril-cumarina); los compuestos neoflavenos

derivados de 4-fenilcromeno. Los ejemplos no limitativos de neoflavonoides incluyen calofilolide, coutareagenina, dalbergicromeno, dalbergina y nivetina.

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

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

20 Las leucoantocianidinas (flavan-3,4-dioles) son compuestos derivados del 2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromeno-3,4-diol. Los ejemplos no limitativos de flavan-3,4-dioles incluyen leucocianidina, leucodelfinidina, leucomalvidina, leucopelargonidina, leucoppeonidina, leucorobinetinidina y melacacidina.

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

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

35 Los taninos hidrolizables se dividen en cuatro grupos: taninos oligoméricos que incluyen taninos de aglicona y taninos de glucósido; elagitaninos; galotaninos y taninos sin clasificar. Los ejemplos no limitativos de taninos de aglicona incluyen ácido elágico, ácido galágico y ácido gálico. Los ejemplos no limitativos de taninos de glucósido incluyen glucosa, ácido quínico y ácido shikímico. Los ejemplos no limitativos de elagitaninos incluyen castalagina (vescalagina), castalinina, casuaricina, casuarina, casuarinina, cornusiina E, grandinina, pedunculagina, puniacorteína C, punigluconina, punicalagina, punicalagina alfa, punicalina, 2-O-galoil-punicalina, estaquiurina y telimagrandina II. Los ejemplos no limitativos de galotaninos incluyen corilagina, galoil-glucosa, digaloil-glucosa, trigaloil-glucosa, tetragaloil-glucosa, pentagaloil-glucosa, hexagaloil-glucosa, heptagaloil-glucosa, octagaloil-glucosa y ácido tánico. Los ejemplos no limitativos de taninos sin clasificar incluyen acutisimina A, acutisimina B, ácido quebulágico, ácido quebulínico, cinamtanino B1, combreglutinina, geraniina, granatina B, roburina A, roburina B, roburina C, roburina D, roburina E, estaquiurina, tercatina, terflavinas A, terflavinas B, tergalagina, vescalina, ácido 1,3,4-tri-O-galoilquínico, ácido 3,5-di-O-galoil-shikímico y ácido 3,4,5-tri-O-galoilshikímico.

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

Flavonoides	Compuesto base	Ejemplos
Auronas	2-benciliden-1-benzofuran-3-ona	4,5,6-trihidroxi-aurona, aureusidina, hispidol, leptosidina, maritimetina y sulfuretina
Flavonas	2-fenilcromen-4-ona	acacetina, apiina, apigenina, apigetrina, artoindonesianina P, baicaleína, baicalina, crisina, cinarósido, diosmetina, diosmina, eupatilina, flavoxato, 6-hidroxi-flavona, genkwanina, hidrosmina, luteolina, nepetina, nepitrina, nobiletina, orientina, oroxindina, oroxilina A, roifolina, escutelareína, escutelarina, tangeritina, tectocrisina, tetuina, tricina, veronicastrósido, vitexina, wogonina

Flavonoles	3-hidroxi-2-fenilcromen-4-ona	3-hidroxi flavona, azaleatina, fisetina, galangina, gosipetina, kampferida, kampferol, isoramnetina, morina, miricetina, natsudaína, paquipodol, quercetina, ramnazina, ramnetina, soforina
Flavanonas	2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona	butina, eriodictiol, hesperetina, hesperidina, homoeriodictiol, isosakuranetina, naringenina, naringina, pinocembrina, poncirina, sakuranetina, sakuranina, esterubina
Flavanonoles	3-hidroxi-2,3-dihidro-2-fenilcromen-4-ona	aromadetrina, taxifolina
Isoflavonas	3-fenilcromen-4-ona	alpinumisoflavona, anagiroidisoflavona A y B, calicosina, daidzeína, daidzina, derrubona, di-O-metilalpinumisoflavona, formononetina, genisteína, genistina, gliciteína, ipriflavona, irigenina, iridina, irilona, 4'-metil-alpinumisoflavona, 5-O-metilgenisteína, luteona, ononina, orobol, pratenseína, prunetina, pseudobaptigenina, psi-tectorigenina, puerarina, retusina, tectoridina, tectorigenina, wighteona
Isoflavenos	3-fenilcromano	ionocarpano, laxiflorano
Neoflavonas	4-fenilcumarina	calofilolida
Neoflavenos	4-fenilcromeno	dalbergicromeno
Flavan-3-oles	2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-3-ol	artromerina A, artromerina B, fisetinidol, guibourtinidol, meciadanol (3-O-metilcatequina), mesquitol, robinetinidol, tearubigina.
Catequinas	(2R,3S)-2-(3,4-dihidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromeno-3,5,7-triol	(+)-catequina (2R-3S), (-)-catequina (2S-3R), (-)-epicatequina (2R-3R), (+)-epicatequina (2S-3S)
Flavan-4-oles	2-fenilcroman-4-ol	apiforol, luteoforol
Flavan-3,4-dioles	2-fenil-3,4-dihidro-2H-cromeno-3,4-diol	leucocianidina, leucodelfinidina, leucomalvidina, leucopelargonidina, leucepeonidina, leucorobinetinidina, melacacidina
Antocianidinas	2-fenilcromenilio	antirrinina, apigeninidina, aurantinidina, capensinidina, crisantenina, columnidina, comelinina, cianidina, 6-hidroxicianidina, 3-(di-p-coumarilglucósido)-5-glucósido de cianidina, cianosalvianina, delfinidina, diosmetinidina, europinidina, fisetinidina, gesneridina, guibourtinidina, hirsutidina, luteolinidina, malvidina, 5-desoximalvidina, malvina, mirtilina, oenina, peonidina, 5-desoxi-peonidina, pelargonidina, petunidina, primulina, protocianina, protodelfina, pulchelidina, 3-glucósido de pulchelidina, 3-ramnósido de pulchelidina, robintinidina, rosinidina, tricetinidina, tulipanina, violdelfina
Taninos hidrolizables	ácido gálico o ácido elágico	castalagina, castalina, casuarictina, casuarina, casuarinina, corilagina, cornusiina E, grandinina, galoi-glucosa, digaloi-glucosa, trigaloi-glucosa, tetragaloi-glucosa, pentagaloi-glucosa, hexagaloi-glucosa, heptagaloi-glucosa, octagaloi-glucosa, pedunculagina,

		punicacorteína C, puniguconina, punicalagina, punicalagina alfa, punicalina, 2-O-galoil-punicalina, estaquiurina, estrictinina, ácido tánico, telimagrandina II
Taninos condensados	cadena polimérica de unidades de flavonoide	proantocianidina, prodelfinidina, profisetinidina, proguibourtinidina, prorobinetidina

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

10 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente de ácido ascórbico. El ácido ascórbico (vitamina C), (5R)-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-3,4-dihidroxifuran-2(5H)-ona, es un catalizador de reducción de oxidación (redox) de monosacáridos que se encuentra tanto en animales como en plantas que reduce y, neutraliza de ese modo, especies reactivas de oxígeno tales como peróxido de hidrógeno. El ácido ascórbico también se interconvierte en dos tautómeros cetónicos inestables mediante transferencia de protones, aunque es el más estable en la forma enólica. Se elimina el protón del hidroxilo del enol. Luego, un par de electrones del anión de óxido resultante tira hacia abajo para formar la cetona en la posición 2 ó 3 y los electrones del doble enlace se mueven a la posición 3 ó 2, respectivamente, formando el carbanión, que capta el protón que dando como resultado dos formas posibles: 1-carboxil-2-cetona y 1-carboxil-3-cetona. Los ejemplos no limitativos de agentes de ácido ascórbico incluyen agentes de ácido ascórbico incluyen ácido ascórbico y sales de sodio, potasio y calcio de ácido ascórbico, ésteres liposolubles de ácido ascórbico con ácidos grasos de cadena larga (palmitato de ascorbilo o estearato de ascorbilo), ascorbilfosfato de magnesio (MAP), ascorbilfosfato de sodio (SAP) y 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™), ascorbilsulfato de disodio, Vitagen.

25 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un tocoferol y/o un tocotrienol. Los tocoferoles y los tocotrienoles comprenden un grupo de agentes antioxidantes denominados colectivamente vitamina E. Todos presentan un anillo de cromanol, con un grupo hidroxilo que puede donar un átomo de hidrógeno para reducir los radicales libres y una cadena lateral hidrófoba que permite la penetración en membranas biológicas. Tanto los tocoferoles como los tocotrienoles se presentan en formas alfa, beta, gamma y delta, determinadas por el número y la posición de los grupos metilo en el anillo de cromanol. Los tocotrienoles tienen la misma estructura de metilos en el anillo, pero difieren de los tocoferoles análogos por la presencia de tres dobles enlaces en la cadena lateral hidrófoba. La insaturación de las colas proporciona a los tocotrienoles un único carbono estereoisomérico (y, por tanto, dos posibles isómeros por fórmula estructural, uno de los cuales se produce de manera natural), mientras que los tocoferoles tienen 3 centros (y ocho posibles estereoisómeros por fórmula estructural, uno de los cuales se produce de manera natural). En general, los isómeros I no naturales de los tocotrienoles carecen de casi toda la actividad como vitamina, y la mitad de los 8 posibles isómeros de los tocoferoles (aquellos con quiralidad 2S en la unión cola-anillo) también carecen de actividad como vitamina. De los estereoisómeros que conservan la actividad, el aumento de la metilación, especialmente la metilación completa en la forma alfa, aumenta la actividad como vitamina. Los ejemplos no limitativos de vitamina E incluyen tocoferoles (como α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y δ -tocoferol), análogos y derivados de tocoferoles (como acetato de tocoferol, tocoferilfosfato de sodio (STP), sebacato de polioxietanil- α -tocoferilo y succinato de tocoferol-polietilenglicol 1000 (TPGS)), tocotrienoles (como α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol y δ -tocotrienol), análogos y derivados de tocotrienoles.

45 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un ácido lipoico (LA). El ácido lipoico, ácido (R)-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico, es un compuesto de organoazufre derivado del ácido octanoico que contiene dos átomos de azufre vecinales (en C6 y C8) unidos a través de un enlace disulfuro y, por tanto, se considera así que está oxidado (aunque cualquiera de los átomos de azufre puede existir en estados de oxidación superiores). El átomo de carbono en C6 es quiral y la molécula existe como dos enantiómeros ácido R-(+)-lipoico (RLA) y ácido S-(-)-lipoico (SLA) y como una mezcla racémica de ácido R/S-lipoico (R/S-LA). Solo el enantiómero R-(+) existe en la naturaleza y es un cofactor esencial de cuatro complejos enzimáticos mitocondriales.

55 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente una melatonina. La melatonina, N-acetil-5-metoxitriptamina, es un antioxidante extendido y potente que se encuentra en animales, plantas y microbios.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un carotenoide. Los carotenoides son pigmentos

orgánicos tetraterpenoides que se producen de manera natural en los cloroplastos y cromoplastos de plantas y algunos otros organismos fotosintéticos como algas, algunos tipos de hongos, algunas bacterias y al menos una especie de pulgón. Estructuralmente, los tetraterpenos se sintetizan bioquímicamente a partir de ocho unidades de isopreno, lo que da como resultado un esqueleto de 40 carbonos que puede estar terminado por anillos hidrocarbonados. Hay más de 600 carotenoides conocidos; se dividen en dos clases, xantófilas (que contienen oxígeno) y carotenos (que son puramente hidrocarburos y no contienen oxígeno).

Químicamente, los carotenos, incluidos los licopenos, son hidrocarburos poliinsaturados que contienen 40 átomos de carbono por molécula, un número variable de átomos de hidrógeno y ningún otro elemento. Algunos carotenos están terminados por anillos hidrocarbonados, en uno o ambos extremos de la molécula. Los ejemplos no limitativos de carotenos incluyen α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, δ -caroteno, ϵ -caroteno, ζ -caroteno, licopeno.

Los hidrocarburos de xantófilas que contienen 40 átomos de carbono por molécula que contiene grupos hidroxilo y/o pares de átomos de hidrógeno que están sustituidos por átomos de oxígeno. Por este motivo, son más polares que los carotenos puramente hidrocarbonados. Algunas xantófilas están terminadas por anillos hidrocarbonados, en uno o ambos extremos de la molécula. Los ejemplos no limitativos de xantófilas incluyen luteína, zeaxantina, neoxantina, violaxantina, α -criptoxantina y β -criptoxantina.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente una vitamina A. La vitamina A incluye retinol, retinal y ácido retinoico y los diferentes isómeros geométricos de retinol [(2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol], retinal y ácido retinoico que resultan de una configuración o bien *trans* o bien *cis* de cuatro de los cinco dobles enlaces que se encuentran en la cadena de polieno. Los ejemplos no limitativos de vitamina A incluyen retinol, retinal, ácido retinoico, isómeros de retinol, isómeros de retinal, isómeros de ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína y palmitato de retinilo.

En una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antioxidante en una cantidad suficiente para reducir o impedir la degradación de un polímero de glicosaminoglicano. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un poliol, un flavonoide, una fitoalexina, un agente de ácido ascórbico, un tocoferol, un tocotrienol, un ácido lipoico, una melatonina, un carotenoide, un análogo o derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente vasoconstrictor. La cantidad de un agente vasoconstrictor incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para reducir, detener y/o prevenir la hemorragia experimentada por un individuo tras o después de la administración de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes vasoconstrictores incluyen agonistas del receptor α_1 como 2-(1-naftilmetil)-2-imidazolina (nafazolina), (R)-4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)benceno-1,2-diol (epinefrina), 2-amino-1-(2,5-dimetoxifenil)propan-1-ol (metoxamina), 4-[(1R,2S)-2-amino-1-hidroxiopropil]benceno-1,2-diol (metilnorepinefrina), 4-

5 [(1R)-2-amino-1-hidroxietil]benceno-1,2-diol (norepinefrina), 3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetil)-2,4-dimetil-6-terc-butil-fenol (oximetazolina), (R)-3-[-1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol (fenilefrina o neo-sinefrina), (R*,R*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol (pseudoefedrina), 4-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol (sinefrina u oxedrina), 2-[(2-ciclopropilfenoxi)metil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (cirazolina), 2-[(4-terc-butil-2,6-dimetilfenil)metil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (xilometazolina), análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente vasoconstrictor o una pluralidad de agentes vasoconstrictores.

10 Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente vasoconstrictor. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agonista del receptor α_1 . En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende nafazolina, epinefrina, metoxamina, metilnorepinefrina, norepinefrina, oximetazolina, fenilefrina, pseudoefedrina, sinefrina, cirazolina, xilometazolina, un análogo o un derivado de las mismas, o cualquier combinación de las mismas.

15 En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente vasoconstrictor en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,001%, aproximadamente el 0,01%, aproximadamente el 0,02%, aproximadamente el 0,03%, aproximadamente el 0,04%, 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% en peso de la composición total. En aún otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente vasoconstrictor en una cantidad de, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,01%, al menos aproximadamente el 0,02%, al menos aproximadamente el 0,03%, al menos aproximadamente el 0,04%, 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%, o al menos aproximadamente el 5,0% en peso de la composición total. En todavía otros aspectos, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente vasoconstrictor en una cantidad de, por ejemplo, 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%, o como máximo aproximadamente el 5,0% en peso de la composición total. En aspectos adicionales, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente vasoconstrictor en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,1%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1,0%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2,0%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 3,0%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 4,0%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5,0%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 0,9%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 1,0%, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 2,0%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1,0%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2,0% en peso de la composición total.

45 En una realización, se proporciona una composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente a una concentración de aproximadamente 300 ppm a aproximadamente 400 ppm. En algunas realizaciones, la composición se ha esterilizado, por ejemplo, esterilizado térmicamente, en un procedimiento que comprende un tratamiento térmico de al menos 100°C, y es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante al menos 12 meses. La composición puede comprender además lidocaína mezclada con el polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina. La lidocaína puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1,0% p/p. Por ejemplo, la lidocaína puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,3% p/p.

55 Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente antihemorrágico. Un agente antihemorrágico incluye agentes hemostáticos y agentes antifibrinolíticos. Un agente hemostático es una molécula que actúa para reducir, detener y/o prevenir la hemorragia en el caso de un vaso sanguíneo roto. Una clase de agentes hemostáticos es la vitamina K y sus análogos o derivados. La vitamina K y sus derivados de 2-metil-1,4-naftoquinona es un grupo de vitaminas hidrófobas lipófilas que son necesarias para la modificación postraduccional de determinadas proteínas, principalmente requeridas para la coagulación de la sangre, pero que también participan en rutas del metabolismo en los huesos y otros tejidos. La función de la vitamina K en la célula es convertir el glutamato en proteínas en gamma-carboxiglutamato (gla). Un agente antifibrinolítico es una molécula que actúa para fomentar la formación de coágulos sanguíneos. Los antifibrinolíticos incluyen ácido aminocaproico (ácido ϵ -aminocaproico) y ácido tranexámico. Estos fármacos similares a lisina interfieren en la formación de la enzima fibrinolítica plasmina a partir de su plasminógeno precursor por los activadores del plasminógeno (principalmente t-PA y u-PA). Estos fármacos reversibles bloquean los sitios de unión a lisina de las enzimas o el plasminógeno y, por tanto, detienen la formación

de plasmina, impidiendo de ese modo la fibrinólisis y la descomposición de un coágulo sanguíneo. La cantidad de un agente antihemorrágico incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para reducir, detener y/o prevenir la hemorragia experimentada por un individuo tras o después de la administración de la composición. El etamsilato (dicineno/dicinona) es otro agente hemostático. Los ejemplos no limitativos de agentes antihemorrágicos incluyen agentes hemostáticos como quitosano, etamsilato, desmopresina, una vitamina K o un análogo de vitamina K tal como, por ejemplo, una vitamina K₁ (filoquinona, fitomenadiona o fitonadiona), una vitamina K₂ (menaquinona o menatetrenona), una vitamina K₃ (menadiona), una vitamina K₄ (menadiol), una vitamina K₅ (clorhidrato de 4-amino-2-metil-1-naftol), una vitamina K₆, una vitamina K₇, una vitamina K₈, una vitamina K₉ y una vitamina K₁₀, agentes antifibrinolíticos como ácido aminocaproico (ácido ε-aminocaproico), ácido tranexámico, serpinas como aprotinina, α1-antitripsina, inhibidor de C1, camostatato, análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antihemorrágico o una pluralidad de agentes antihemorrágicos.

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antihemorrágico. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente hemostático o un agente antifibrinolítico. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende vitamina K o un análogo de vitamina K, tal como, por ejemplo, una vitamina K₁, una vitamina K₂, una vitamina K₃, una vitamina K₄, una vitamina K₅, una vitamina K₆, una vitamina K₇, una vitamina K₈, una vitamina K₉ y una vitamina K₁₀, ácido ε-aminocaproico, ácido tranexámico, serpinas como aprotinina, α1-antitripsina, inhibidor de C1, camostatato, un análogo o un derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente antipruriginoso. La cantidad de un agente antipruriginoso incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar una respuesta de picor experimentada por un individuo tras la administración de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes antipruriginoso incluyen metilsulfonilmetano, bicarbonato de sodio, calamina, alantoína, caolín, menta piperita, aceite de árbol de té, alcanfor, mentol, hidrocortisona, análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antipruriginoso o una pluralidad de agentes antipruriginosos.

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antipruriginoso. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende metilsulfonilmetano, bicarbonato de sodio, calamina, alantoína, caolín, menta piperita, aceite de árbol de té, alcanfor, mentol, hidrocortisona, un análogo o derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antipruriginoso en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1,0%,

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente anticelulítico. La cantidad de un agente anticelulítico incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar un depósito de grasa experimentado por un individuo tras la administración de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes anticelulíticos incluyen forskolina, compuestos de xantina tales como, pero sin limitación, cafeína, teofilina, teobromina y aminofilina, análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente anticelulítico o una pluralidad de agentes anticelulíticos.

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente anticelulítico. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende forskolina, un compuesto de xantina, un análogo o derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente contra la cicatrización patológica. La cantidad de un agente contra la cicatrización patológica incluido en una composición divulgada en el presente

documento es una cantidad eficaz para mitigar una respuesta de cicatrización patológica experimentada por un individuo tras la administración de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes contra la cicatrización patológica incluyen IFN- γ , fluorouracilo, poli(ácido láctico-co-glicólico), polietilenglicol metilado, poli(ácido láctico), polietilenglicol, análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente contra la cicatrización patológica o una pluralidad de agentes contra la cicatrización patológica.

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente contra la cicatrización patológica. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende IFN- γ , fluorouracilo, poli(ácido láctico-co-glicólico), polietilenglicol metilado, poli(ácido láctico), polietilenglicol, un análogo o derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

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

En otra realización, lo divulgado en el presente documento no comprende un agente contra la cicatrización patológica.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento que puede comprender opcionalmente un agente antiinflamatorio. La cantidad de un agente antiinflamatorio incluido en una composición divulgada en el presente documento es una cantidad eficaz para mitigar una respuesta inflamatoria y/o irritante experimentada por un individuo tras la administración de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes antiinflamatorios incluyen dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina, mesalamina, cetirizina, difenhidramina, antipirina, salicilato de metilo, loratadina, timol (2-isopropil-5-metilfenol), carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol), bisabolol (6-metil-2-(4-metilciclohex-3-enil)hept-5-en-2-ol), alantoína, eucaliptol, fenazona (antipirina), propifenazona y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen, sin limitación, derivados de ácido propiónico como ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y oxaprozina; derivados de ácido acético como indometacina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, diclofenaco y nabumetona; derivados de ácido enólico (oxicam) como piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, isoxicam; derivados de ácido fenámico como ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico; e inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs) como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y firocoxib, análogos o derivados de los mismos, y cualquier combinación de los mismos. Una composición divulgada en el presente documento puede comprender un único agente antiinflamatorio o una pluralidad de agentes antiinflamatorios.

Así, en una realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antiinflamatorio. En aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina, mesalamina, cetirizina, difenhidramina, antipirina, salicilato de metilo, loratadina, timol (2-isopropil-5-metilfenol), carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol), bisabolol (6-metil-2-(4-metilciclohex-3-enil)hept-5-en-2-ol), alantoína, eucaliptol, fenazona (antipirina), propifenazona, un AINE, un análogo o derivado de los mismos, o cualquier combinación de los mismos.

En otros aspectos de esta realización, una composición divulgada en el presente documento comprende un agente antiinflamatorio en una cantidad de, por ejemplo, al menos aproximadamente el 0,001%, al menos aproximadamente

aproximadamente 450 Pa, aproximadamente 500 Pa, aproximadamente 550 Pa, aproximadamente 600 Pa, aproximadamente 650 Pa, aproximadamente 700 Pa, aproximadamente 750 Pa, aproximadamente 800 Pa, aproximadamente 850 Pa, aproximadamente 900 Pa, aproximadamente 950 Pa, aproximadamente 1.000 Pa, aproximadamente 1.200 Pa, aproximadamente 1.300 Pa, aproximadamente 1.400 Pa, aproximadamente 1.500 Pa, aproximadamente 1.600 Pa, aproximadamente 1700 Pa, aproximadamente 1800 Pa, aproximadamente 1900 Pa, aproximadamente 2.000 Pa, aproximadamente 2.100 Pa, aproximadamente 2.200 Pa, aproximadamente 2.300 Pa, aproximadamente 2.400 Pa o aproximadamente 2.500 Pa. En otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, al menos 25 Pa, al menos 50 Pa, al menos 75 Pa, al menos 100 Pa, al menos 125 Pa, al menos 150 Pa, al menos 175 Pa, al menos 200 Pa, al menos 250 Pa, al menos 300 Pa, al menos 350 Pa, al menos 400 Pa, al menos 450 Pa, al menos 500 Pa, al menos 550 Pa, al menos 600 Pa, al menos 650 Pa, al menos 700 Pa, al menos 750 Pa, al menos 800 Pa, al menos 850 Pa, al menos 900 Pa, al menos 950 Pa, al menos 1.000 Pa, al menos 1.200 Pa, al menos 1.300 Pa, al menos 1.400 Pa, al menos 1.500 Pa, al menos 1.600 Pa, al menos 1700 Pa, al menos 1800 Pa, al menos 1900 Pa, al menos 2.000 Pa, al menos 2.100 Pa, al menos 2.200 Pa, al menos 2.300 Pa, al menos 2.400 Pa o al menos 2.500 Pa. En aún otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, como máximo 25 Pa, como máximo 50 Pa, como máximo 75 Pa como máximo 100 Pa, como máximo 125 Pa, como máximo 150 Pa, como máximo 175 Pa, como máximo 200 Pa, como máximo 250 Pa, como máximo 300 Pa, como máximo 350 Pa, como máximo 400 Pa, como máximo 450 Pa, como máximo 500 Pa, como máximo 550 Pa, como máximo 600 Pa, como máximo 650 Pa, como máximo 700 Pa, como máximo 750 Pa, como máximo 800 Pa, como máximo 850 Pa, como máximo 900 Pa, como máximo 950 Pa, como máximo 1.000 Pa, como máximo 1.200 Pa, como máximo 1.300 Pa, como máximo 1.400 Pa, como máximo 1.500 Pa o como máximo 1.600 Pa. En todavía otros aspectos de esta realización, una composición de hidrogel presenta un módulo elástico de, por ejemplo, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 150 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 300 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 25 Pa a aproximadamente 800 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 300 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 125 Pa a aproximadamente 800 Pa, de aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 600 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 700 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 800 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 900 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.100 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.200 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 500 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.000 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.500 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 2.000 Pa a aproximadamente 2.500 Pa, de aproximadamente 1.300 Pa a aproximadamente 1.600 Pa, de aproximadamente 1.400 Pa a aproximadamente 1.700 Pa, de aproximadamente 1.500 Pa a aproximadamente 1.800 Pa, de aproximadamente 1.600 Pa a aproximadamente 1.900 Pa, de aproximadamente 1.700 Pa a aproximadamente 2.000 Pa, de aproximadamente 1.800 Pa a aproximadamente 2.100 Pa, de aproximadamente 1.900 Pa a aproximadamente 2.200 Pa, de aproximadamente 2.000 Pa a aproximadamente 2.300 Pa, de aproximadamente 2.100 Pa a aproximadamente 2.400 Pa o de aproximadamente 2.200 Pa a aproximadamente 2.500 Pa.

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

En otra realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento presenta una $\tan \delta$. En aspectos

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

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

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

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

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

aproximadamente el 5% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 45%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 55%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 70% o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 75%, de la luz.

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

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

Tal como se define en las reivindicaciones, las composiciones de relleno dérmico de la invención son inyectables. Tal como se usa en el presente documento, el término "inyectable" se refiere a un material que tiene las propiedades necesarias para administrar la composición en una región de la piel de un individuo usando un dispositivo de inyección con una aguja fina. Tal como se usa en el presente documento, el término "aguja fina" se refiere a una aguja que es de calibre 27 o más pequeña. La inyectabilidad de una composición divulgada en el presente documento puede lograrse dimensionando las partículas de hidrogel tal como se comentó anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En una realización, una composición de hidrogel que comprende un polímero de glicosaminoglicano y el al menos un agente divulgado en el presente documento se procesa usando un tratamiento térmico que mantiene las propiedades de hidrogel deseadas divulgadas en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición de

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

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

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento que comprende un excipiente farmacológicamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, el término “excipiente farmacológicamente aceptable” es sinónimo de “excipiente farmacológico” o “excipiente” y se refiere a cualquier excipiente que no tenga un efecto perjudicial a largo plazo o de manera permanente cuando se administra a mamíferos y abarca compuestos tales como, por ejemplo, agente estabilizante, un agente de carga, un agente crioprotector, un agente lioprotector, un aditivo, un vehículo, un portador, un diluyente o un agente auxiliar. Un excipiente se mezcla generalmente con un principio activo, o se permite que diluya o encierre el principio activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. También se prevé que una composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que faciliten el procesamiento de un principio activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. En la medida en que cualquier excipiente farmacológicamente aceptable no sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Pueden hallarse ejemplos no limitativos de excipientes farmacológicamente aceptables, por ejemplo, en *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Howard C. Ansel *et al.*, eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7^a ed. 1999); *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20^a ed. 2000); *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Joel G. Hardman *et al.*, eds., McGraw-Hill Professional, 10^a ed. 2001); and *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Raymond C. Rowe *et al.*, APhA Publications, 4^a edición 2003).

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

Un tampón farmacéuticamente aceptable es un tampón que puede usarse para preparar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen tampones acetato, tampones borato, tampones citrato, soluciones salinas tamponadas neutras, tampones fosfato y soluciones salinas tamponadas con fosfato. Cualquier concentración de un tampón farmacéuticamente aceptable puede ser útil en la formulación de una composición farmacéutica divulgada en el presente documento, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo usando esta concentración eficaz de tampón. Los ejemplos no limitativos de concentraciones de tampones fisiológicamente aceptables se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 900 mM. El pH de los tampones farmacéuticamente aceptables puede ajustarse, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Se entiende que pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de una composición farmacéutica según sea necesario. Cualquier nivel de pH tamponado puede ser útil en la formulación de una composición farmacéutica, con la condición de que se recupere una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo de polímero de la matriz usando este nivel de pH eficaz. Los ejemplos no limitativos de pH fisiológicamente aceptable se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,5. Por ejemplo, el pH de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede ser de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, o de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4, o de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,3.

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

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, una composición para su uso en un método para tratar un estado de los tejidos blandos de un individuo administrando una composición de hidrogel divulgada en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar” se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma cosmético o clínico de un estado de los tejidos blandos caracterizado por una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma cosmético o clínico de un estado caracterizado por una imperfección, un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos. Por ejemplo, el término “tratar” puede significar reducir un síntoma de un estado caracterizado por un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos, por ejemplo, en al

menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 90% o al menos el 100%.

La eficacia de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento en el tratamiento de un estado caracterizado por un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos puede determinarse mediante la observación de uno o más síntomas cosméticos, síntomas clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados con el estado. Una mejora en un defecto, una enfermedad y/o un trastorno de los tejidos blandos también puede estar indicada por una necesidad reducida de una terapia concurrente. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un defecto, una enfermedad y/o un trastorno específicos de los tejidos blandos y sabrán cómo determinar si un individuo es candidato para el tratamiento con un compuesto o una composición divulgados en el presente documento.

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

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

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

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

Como otro ejemplo, la eficacia de las composiciones y los métodos para tratar un tejido blando facial puede manifestarse mediante una o más de las siguientes medidas clínicas y/o cosméticas: aumento del tamaño, la forma y/o el contorno de una característica facial, como aumento del tamaño, la forma y/o el contorno de la región de los labios, los pómulos u ojos; tamaño, forma y/o contorno alterados de una característica facial como tamaño, forma y/o

contorno alterados de la forma de la región de los labios, pómulos u ojos; reducción o eliminación de arrugas, pliegues o líneas en la piel; resistencia a arrugas, pliegues o líneas en la piel; rehidratación de la piel; aumento de la elasticidad de la piel; reducción o eliminación de la aspereza de la piel; aumento y/o mejora de la tersura de la piel; reducción o eliminación de marcas o estrías; aumento y/o mejora del tono, resplandor, brillo y/o la luminosidad de la piel; aumento y/o mejora del color de la piel, reducción o eliminación de la palidez de la piel; injerto sostenido de la composición; efectos secundarios disminuidos; mejora de la satisfacción y/o calidad de vida del paciente.

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

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

La duración del tratamiento se determinará normalmente basándose en el efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que esté tratándose. En aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos durante, por ejemplo, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 18 meses o aproximadamente 24 meses. En otros aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos durante, por ejemplo, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, al menos 12 meses, al menos 13 meses, al menos 14 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses. Aún en aspectos de esta realización, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede tratar un estado de los tejidos blandos durante, por ejemplo, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 12 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 15 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 9 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 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 24 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 18 meses, de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 21 meses de aproximadamente 15 meses a aproximadamente 24 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 21 meses, de aproximadamente 18 meses a aproximadamente 24 meses o de aproximadamente 21 meses a aproximadamente 24 meses.

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva proporcionan, en parte, la administración de una composición de hidrogel divulgada en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, el término "administrar" significa cualquier mecanismo de administración que proporciona una composición divulgada en el presente documento a un individuo que potencialmente da como resultado un resultado beneficioso clínica, terapéutica o experimentalmente. El mecanismo de administración real usado para administrar una composición a un individuo puede determinarlo un experto habitual en la técnica, teniendo en cuenta factores incluyendo, sin limitación, el tipo de estado de la piel, la ubicación del estado de la piel, la causa del estado de la piel, la gravedad del estado de la piel, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, la composición particular usada, la tasa de excreción de la composición particular usada, la farmacodinamia de la composición particular usada, la naturaleza de los otros compuestos incluidos en la composición particular usada, la vía de administración particular, las características

particulares, el historial y los factores de riesgo del individuo tales como, por ejemplo, edad, peso, salud general y similares, o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto de esta realización, una composición divulgada en el presente documento se administra a una región de la piel de un individuo mediante inyección.

5 La vía de administración de una composición de hidrogel a un paciente individual se determinará normalmente basándose en el efecto cosmético y/o clínico deseado por el individuo y/o el médico y la parte o región del cuerpo que
10 esté tratándose. Una composición divulgada en el presente documento puede administrarse por cualquier medio conocido por los expertos habituales en la técnica incluyendo, sin limitación, una jeringa con aguja, una pistola (por
ejemplo, una pistola de compresión hidroneumática), un catéter, de manera tópica o mediante implantación quirúrgica
15 directa. La composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede administrarse en una región de la piel tal como, por ejemplo, una región dérmica o una región hipodérmica. Por ejemplo, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento puede inyectarse usando agujas con un diámetro de aproximadamente 0,26 mm a aproximadamente 0,4 mm y una longitud que oscila entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 14 mm. Alternativamente, las agujas pueden ser de 21 a 32 G y tener una longitud de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 70 mm. Preferiblemente, la aguja es una aguja de un solo uso. La aguja puede combinarse con una jeringa, un catéter y/o una pistola.

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

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

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

45 La dermis es la capa de piel bajo la epidermis que consiste en tejido conjuntivo y protege al cuerpo del estrés y la tensión. La dermis está estrechamente conectada a la epidermis por una membrana basal. También alberga muchas terminaciones mecanorreceptoras/nerviosas que proporcionan la sensación de tacto y calor. Contiene los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. Los vasos sanguíneos en la dermis proporcionan nutrición y eliminación de desechos de sus propias células, así como también del estrato basal de la epidermis. La dermis se divide estructuralmente en dos áreas: un área superficial adyacente a la epidermis, denominada región papilar, y un área más gruesa y profunda conocida como la región reticular.

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

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

65 En un aspecto de esta realización, una composición de hidrogel divulgada en el presente documento se administra a

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

Algunos aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, la composición divulgada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un estado de los tejidos blandos de un individuo, comprendiendo el método las etapas de administrar una composición de hidrogel divulgada en el presente documento a un sitio del estado de los tejidos blandos de un individuo, en el que la administración de la composición mejora el estado de los tejidos blandos, tratando de ese modo el estado de los tejidos blandos. En algunos aspectos de esta realización, un estado de los tejidos blandos es un estado de tejido de mama, un estado de tejido facial, un estado del cuello, un estado de la piel, un estado de la parte superior del brazo, un estado de la parte inferior del brazo, un estado de la mano, un estado del hombro, un estado de la espalda, un estado del torso incluyendo un estado abdominal, un estado de las nalgas, un estado de la parte superior de la pierna, un estado de la parte inferior de la pierna incluyendo un estado de la pantorrilla, un estado del pie incluyendo un estado de la almohadilla grasa, un estado del ojo, un estado de los genitales o un estado que afecta a otra parte, región o área del cuerpo.

Otros aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, la composición divulgada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un estado de la piel, comprendiendo el método la etapa de administrar a un individuo que padece un estado de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición mejora el estado de la piel, tratando de ese modo el estado de la piel. En un aspecto de esta realización, un estado de la piel es un método de tratamiento de deshidratación de la piel que comprende la etapa de administrar a un individuo que padece deshidratación de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición rehidrata la piel, tratando de ese modo la deshidratación de la piel. En otro aspecto de esta realización, un método para tratar la falta de elasticidad de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece falta de elasticidad de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición aumenta la elasticidad de la piel, tratando de ese modo la falta de elasticidad de la piel. En aún otro aspecto de esta realización, un método para tratar la aspereza de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece aspereza de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición disminuye la aspereza de la piel, tratando de ese modo la aspereza de la piel. En todavía otro aspecto de esta realización, un método para tratar la falta de tersura de la piel comprende la etapa de administrar a un individuo que padece falta de tersura de la piel una composición de hidrogel divulgada en el presente documento, en el que la administración de la composición hace que la piel sea más tersa, tratando de ese modo la falta de tersura de la piel.

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

Ejemplos

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

Los ejemplos 28 y 29 ejemplifican las composiciones de relleno dérmico inyectables según la invención. Los ejemplos 35-44 divulgan el uso de la composición de relleno del ejemplo inventivo 28, así como el uso de composiciones de referencia. Los otros ejemplos son con propósitos comparativos.

Ejemplo 1

Método para determinar la cohesividad del gel

Este ejemplo ilustra las pruebas que pueden realizarse para evidenciar o cuantificar la cohesividad de una composición de gel basada en HA.

Primero, se ponen 0,2 g o 0,4 g de una composición de gel que va a someterse a prueba en una jeringa de vidrio. A continuación, se añaden 0,2 g o más de tampón fosfato a la jeringa y se mezcla meticulosamente la mezcla durante aproximadamente 1 hora para obtener una mezcla homogénea. Luego, se centrifuga la mezcla homogeneizada durante 5 minutos a 2000 rev/min para eliminar las burbujas de aire y permitir la decantación de cualquier partícula. Luego se mantiene la jeringa en posición vertical y se deposita una gota de colorante de eosina en la superficie del gel por medio de una jeringa y una aguja 18G. Después de 10 min, el tinte ha difundido lentamente a través del gel.

Después de la dilución del gel, la homogeneización y la decantación, un gel de cohesividad relativamente baja muestra una separación de fases (una fase superior menos viscosa diluida sin partículas y una inferior que se compone de partículas decantadas que son visibles a simple vista o al microscopio). En las mismas condiciones, un gel altamente cohesivo no muestra sustancialmente separación de fases, y se impide que el colorante difunda en la formulación cohesiva. Por otro lado, un gel relativamente menos cohesivo muestra una clara separación de fases.

Ejemplo 2

Efecto de moléculas solubles en agua sobre la capacidad de extrusión de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó el principio activo en una matriz de gel basada en HA y se sometió a tratamiento en autoclave mediante esterilización con vapor a una temperatura de entre aproximadamente 130°C y aproximadamente 135°C durante aproximadamente un minuto y aproximadamente 10 minutos. Se analizaron las propiedades del hidrogel, el aspecto (es decir, color/claridad/homogeneidad) y la fuerza de extrusión después del tratamiento en autoclave y en un equivalente a 3 años a temperatura ambiente. Todas las formulaciones eran transparentes, homogéneas, sin color y tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables después del tratamiento en autoclave y en la marca equivalente a 3 años (tabla 3). Estos resultados muestran que los geles de prueba no presentaron degradación, lo que indica que los geles eran estables y la incorporación de los componentes no tuvo ningún impacto sobre las propiedades y la estructura del hidrogel.

Tabla 3				
Componente	Concentración (%)	Aspecto	Fuerza de extrusión (N) después de tratamiento en autoclave	Fuerza de extrusión (N) 3 años ~ T ambiente °C
Alantoína	0,3 0,5	Transparente homogéneo sin color	PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Citidina	0,5 1		PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Timidina	0,5 1		PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Uridina	0,5 1		PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Antipirina	0,5 1		PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Ácido aminocaproico	0,5 1		PASÓ PASÓ	PASÓ PASÓ
Ácido tranexámico	0,5		PASÓ	PASÓ
Eucaliptol	0,5		PASÓ	PASÓ
Selenito de sodio	0,1		PASÓ	PASÓ
Glicerina	0,5		PASÓ	PASÓ

"PASÓ" significa que el cambio de la fuerza de extrusión (ΔF) fue menor de dos Newtons (<2 N). Dicho de otro modo, el ΔF medido de la fuerza de extrusión del gel de HA con los componentes especificados menos la fuerza de extrusión del gel de HA sin los componentes añadidos fue <2 N

Ejemplo 3

Efecto del derivado de vitamina C sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó ácido ascórbico, a una concentración del 1% (p/p) en una matriz de gel basada en HA, y se ajustó el pH del gel a aproximadamente 7 y luego se sometió a tratamiento en autoclave mediante esterilización con vapor a una temperatura de entre aproximadamente 130°C a aproximadamente 135°C durante aproximadamente un minuto y aproximadamente 10 minutos. Aunque transparente y sin color antes del tratamiento en autoclave, el gel era transparente pero se amarilleó después del tratamiento en autoclave, lo que indica que el gel de prueba se degradó.

Ejemplo 4

Efecto del derivado de vitamina C sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó ascorbilfosfato de magnesio (MAP), a una concentración del 0,6% (p/p), el 1% (p/p) o el 2% (p/p), en una matriz de gel basada en HA, y se ajustó el pH del gel a aproximadamente 7 y luego se sometió a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. Se usaron tanto fuerza de extrusión como degradación para acceder a las propiedades reológicas de un gel. La degradación se determinó en función del tiempo usando un reómetro de tensión controlado según el siguiente método: barrido de frecuencia desde 0,05 Hz hasta 10 Hz con una deformación controlada del 0,8% (p/p).

$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} = (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz de gel de prueba}) - (\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz de gel de control})$ donde $\text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ es la razón del módulo viscoso con respecto al módulo elástico. Una $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ de menos de 0,1 demuestra degradación no detectable, lo que indica que un gel de prueba era estable. El análisis reológico mostró que, aunque los geles de prueba tienen propiedades de fuerza de extrusión aceptables, los geles de prueba presentaron degradación después del tratamiento en autoclave, lo que indica que el gel era inestable (tabla 4).

Tabla 4		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + MAP al 0,6% (p/p)	PASÓ	ND
Gel de HA + MAP al 1% (p/p)	PASÓ	ND
Gel de HA + MAP al 2% (p/p)	PASÓ	0,344
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$ ND, no determinado		

Ejemplo 5

Efecto del derivado de vitamina C sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó ascorbilfosfato de sodio (SAP), a una concentración del 0,6% (p/p), el 1% (p/p) o el 2% (p/p), en una matriz de gel basada en HA y se ajustó el pH del gel a aproximadamente 7 y luego se sometió a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que los geles de prueba tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles de prueba no presentaban degradación con respecto a los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 5).

Tabla 5		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + SAP al 0,6% (p/p)	PASÓ	ND
Gel de HA + SAP al 1% (p/p)	PASÓ	ND
Gel de HA + SAP al 2% (p/p)	PASÓ	0,089
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$ ND, no determinado		

Ejemplo 6

Efecto del derivado de vitamina C sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

5 Se incorporó 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™), a una concentración del 0,6% (p/p), el 1% (p/p) o el 2% (p/p), en una matriz de gel basada en HA, y se ajustó el pH del gel a aproximadamente 7 y luego se sometió a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que los geles de prueba tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles de prueba no presentaban degradación con relación a los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 6). La degradación de los geles de prueba disminuyó a medida que aumentó la concentración de 2-glucósido de ácido ascórbico, lo que indica que mayores concentraciones de 2-glucósido de ácido ascórbico
10 aumentaron la estabilidad del gel.

Tabla 6		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + AA-2G™ al 0,6% (p/p)	PASÓ	-0,010
Gel de HA + AA-2G™ al 1% (p/p)	PASÓ	-0,014
Gel de HA + AA-2G™ al 2% (p/p)	PASÓ	-0,016
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 7

15 Efecto del derivado de vitamina C sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

20 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 6 para determinar la vida útil, a 45°C durante 32 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. Sorprendentemente, el análisis reológico mostró que todos los geles de prueba con 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) no sólo no presentaron degradación durante el periodo de prueba, sino que estos geles mostraron una mayor estabilidad a lo largo del tiempo (compárense los valores de $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ de la tabla 4 con los valores de $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ de la tabla 7).

Tabla 7	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + AA2G™ al 0,6% (p/p)	-0,050
Gel de HA + AA2G™ al 1% (p/p)	-0,045
Gel de HA + AA2G™ al 2% (p/p)	-0,059
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 8

30 Efecto del derivado de vitamina E sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó acetato de tocoferilo, a una concentración del 0,5% (p/p) o el 1,2% (p/p) en una matriz de gel basada en HA y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel no era transparente y era blanco después del tratamiento en autoclave.

Ejemplo 9

35 Efecto del derivado de vitamina E sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

40 Se incorporó tocoferilfosfato de sodio (STP), a una concentración del 0,4% (p/p) o el 1,2% (p/p) en una matriz de gel basada en HA y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel no era transparente y era blanco después del tratamiento en autoclave.

Ejemplo 10

Efecto del derivado de vitamina E sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

5 Se incorporó sebacato de polioxietanil- α -tocoferilo al 0,7% (p/p) en una matriz de gel basada en HA y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente, pero heterogéneo después del tratamiento en autoclave.

Ejemplo 11

10 Efecto del derivado de vitamina E sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

15 Se incorporó succinato de tocoferol-polietilenglicol 1000 (TPGS) a una concentración del 1% (p/p), el 3,5% (p/p) o el 7% (p/p) en una matriz de gel basada en HA y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que los geles de prueba tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles de prueba no presentaban degradación en relación con los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 8).

Tabla 8		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + TPGS al 1% (p/p)	PASÓ	0,008
Gel de HA + TPGS al 3,5% (p/p)	PASÓ	-0,007
Gel de HA + TPGS al 7% (p/p)	PASÓ	-0,011
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

20 Ejemplo 12

Efecto del derivado de la vitamina C, el derivado de la vitamina E y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

25 Se incorporó lidocaína, a una concentración del 0,3% (p/p), en una matriz de gel basada en HA que comprendía o bien 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) o bien 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) y TPGS al 1,5% (p/p), y se sometieron los geles a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. Los geles eran transparentes y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que los geles de prueba tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles de prueba no presentaban degradación con relación a los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 9).

Tabla 9		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + AA2G™ al 0,6% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	PASÓ	0,059
Gel de HA + AA2G™ al 0,6% (p/p) + TPGS al 1,5% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	PASÓ	0,016
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

35 Ejemplo 13

Efecto del derivado de la vitamina C, el derivado de la vitamina E y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

40 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 12 para determinar la vida útil, a 45°C durante 48 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. Sorprendentemente, el análisis reológico mostró que el gel de prueba que comprendía

lidocaína al 0,3% (p/p) y o bien 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) o bien 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) y TPGS al 1,5% (p/p) no sólo no presentó degradación durante el periodo de prueba (tabla 10).

Tabla 10	
Formulación	$\Delta \text{ Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + AA2G™ al 0,6% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	0,020
Gel de HA + AA2G™ al 0,6% (p/p)+ TPGS al 1,5% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	0,007
Estable si $\Delta \text{ Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

5 Se muestran la estabilidad de la fuerza de extrusión, el pH y la degradación a lo largo del tiempo en las figuras 3, 4 y 5, respectivamente. El análisis mediante HPLC (columna C18; eluyente: tampón fosfato de sodio (pH 2,2), 2-propanol al 10%, 0,7 ml/min; detección a 260 nm) confirmó los componentes después del tratamiento en autoclave y la vida útil de 3 años se muestran en la figura 6)

10 Ejemplo 14

El derivado de vitamina C fomenta la síntesis de colágeno

15 Se cultivaron fibroblastos de piel humana en una placa de 12 pocillos. En la confluencia, se depositaron 100 μl de cada compuesto de matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p); matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p) y 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p); y tampón fosfato con 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) en un inserto de cultivo (porosidad de 0,4 μm), que se dispuso a su vez sobre las monocapas de fibroblastos. En paralelo, se realizó un control sin tratamiento. Se incubaron los cultivos durante 72
20 horas y se llevó a cabo cada condición experimental por triplicado. Al final de la incubación, se verificó la viabilidad celular mediante observación al microscopio y ensayo de reducción de MTT. Se midió la secreción de procolágeno I usando el kit de ELISA. La presencia de 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) en un gel de ácido hialurónico que contenía lidocaína al 0,3% (p/p) aumentó la síntesis de procolágeno en un factor de 3 (+292%), mientras que el gel con lidocaína al 0,3% (p/p) mostró un aumento del 40% de la secreción de procolágeno (véase la
25 figura 2).

Ejemplo 15

El derivado de vitamina C protege la formulación de gel basada en HA frente a la degradación oxidativa

30 Se estudió el efecto del 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) sobre la degradación oxidativa de la matriz de gel basada en HA. Se usó la prueba de oxidación ya que permite someter a prueba la resistencia de una matriz de gel basada en HA a los radicales libres. Se simuló la degradación por radicales libres en un reómetro (Rheostress 600 de Haake) mediante la adición de una razón 1/7 de H_2O_2 al 30% sobre la superficie de un gel extendido medido con un
35 reómetro de tensión controlada según el siguiente método: frecuencia de 1 Hz con el 0,8% de deformación controlada, durante 3600 s a 35°C. El valor de tiempo se toma a 5 Pa/s.

Además, una comparación de las propiedades antioxidantes para una matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p) y 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) (15800 s) frente a una matriz de gel basada en
40 HA con lidocaína al 0,3% (p/p) (4942 s) mostró que el gel que contiene 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) y lidocaína es más estable con respecto a la actividad de los radicales libres (figura 7). El 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) protegió frente a la degradación oxidativa en un factor de 3.

Ejemplo 16

Estudio de implantación

45 Se implantó un gel que contenía 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) al 0,6% (p/p) en la dermis profunda y tejidos subcutáneos en ratas. La evaluación histológica a 1 semana mostró algunas células mononucleares (linfocitos y plasmocitos) alrededor de los implantes en todos los sitios de implantación (prueba y control). También se asociaron con macrófagos. El gel que contiene 2-glucósido de ácido ascórbico (AA2G™) parece ser menos inflamatorio. El índice de irritación en las muestras de prueba (HA de sodio con AA2G™) fue de 9,9 en comparación con 12,3 en los controles (HA de sodio solamente). La tabla 11 muestra los resultados histológicos a 1 semana, 1 mes y 3 meses. Las puntuaciones de irritación del gel de prueba para cada tiempo de implantación son menores que la del control.
55

Tabla 11	
Biocompatibilidad según la norma ISO 10993	HA de sodio + AA2G™ + lidocaína
Citotoxicidad	√ (no citotóxico)
Irritación	√ (no irritante)
Sensibilización	√ (no sensibilizante)
Prueba de implantación	
Una semana	√ (sin reacción cutánea)
Tres semanas	√ (sin reacción cutánea)
Tres meses	√ (sin reacción cutánea)

Ejemplo 17

Efecto del agente hidratante sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

5 Se incorporó dexpanthenol, a una concentración del 1% (p/p), en una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color antes y después de tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que el gel de prueba tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que el gel de prueba no presentaba degradación con relación a los
10 controles, lo que indica que el gel de prueba era estable (tabla 12).

Tabla 12		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + dexpanthenol al 1% (p/p)	PASÓ	0,026
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $< 0,1$		

Ejemplo 18

15 Efecto del agente hidratante sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 17 para determinar la vida útil, a 45°C durante 30 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. Sorprendentemente, el análisis reológico mostró que el gel de prueba con dexpanthenol
20 no sólo no presentó degradación durante el periodo de prueba, sino que este gel mostró una mayor estabilidad a lo largo del tiempo (compárese el valor de $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de la tabla 12 con el valor de $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de la tabla 13).

Tabla 13	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) (p/p) + dexpanthenol al 1% (p/p)	-0,071
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $< 0,1$	

Ejemplo 19

25 Efecto del agente vasoconstrictor sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó bitartrato de epinefrina, a una concentración de 10 ppm (1 ppm es aproximadamente 0,1 mg/g), en una matriz de gel basada en HA y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel obtenido tanto antes como después del tratamiento en autoclave fue transparente y sin color. El análisis reológico mostró que aunque el gel de prueba que comprendía 10 ppm de bitartrato de epinefrina tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, el gel de prueba presentó degradación después del tratamiento en autoclave, lo que indica que el gel era inestable (tabla 14).
35

Tabla 14		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + 10 ppm de bitartrato de epinefrina	PASÓ	0,165
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 20

5 Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

10 Se incorporó bitartrato de epinefrina, a una concentración de 10 ppm, en una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. Aunque el gel obtenido antes del tratamiento en autoclave era transparente y sin color, el gel obtenido después del tratamiento en autoclave era transparente pero coloreado. El análisis reológico mostró que, aunque los geles de prueba tienen propiedades de fuerza de extrusión aceptables (tabla 15).

Tabla 15		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 10 ppm de bitartrato de epinefrina	PASÓ	0,092
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 21

15 Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

20 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 20 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y ligeramente coloreado. El análisis reológico mostró que los geles con lidocaína al 0,3% (p/p) y 10 ppm de bitartrato de epinefrina presentaron degradación del gel de prueba durante el periodo de prueba, lo que indica que el gel fue inestable a lo largo del tiempo (compárese el valor de $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ de la tabla 13 con el valor de $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$ de la tabla 16).

Tabla 16	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 10 ppm de bitartrato de epinefrina	0,185
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 22

30 Efecto del agente vasoconstrictor y antioxidante sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

35 Se incorporó epinefrina, a una concentración de 10 ppm, en una matriz de gel basada en HA que comprende manitol o bien al 0,9 (p/p) o bien al 4,5% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel con manitol al 4,5% (p/p) era transparente y sin color antes y después del tratamiento en autoclave, mientras que el gel con manitol al 0,9% (p/p) era ligeramente coloreado. El análisis reológico mostró que los geles de prueba con lidocaína al 0,3% (p/p), 10 ppm de bitartrato de epinefrina y manitol o bien al 0,9 (p/p) o bien al 4,5% (p/p) tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles de prueba no presentaron degradación en relación con los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 17).

Tabla 17		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz
Gel de HA + 10 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 0,9% (p/p)	PASÓ	0,047
Gel de HA + 10 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 4,5% (p/p)	PASÓ	0,015
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $< 0,1$		

Ejemplo 23

Efecto del agente vasoconstrictor y antioxidante sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 22 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y ligeramente coloreado. El análisis reológico mostró que los geles con lidocaína al 0,3% (p/p), 10 ppm de bitartrato de epinefrina y manitol o bien al 0,9 (p/p) o bien al 4,5% (p/p) no presentaron degradación durante el periodo de prueba, lo que indica que los geles de prueba eran estables a lo largo del tiempo (tabla 18). El gel con manitol al 4,5% (p/p) era más estable a lo largo del tiempo (compárese el valor de $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de la tabla 17 con el valor de $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz de la tabla 18).

Tabla 18	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz
Gel de HA + 10 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 0,9% (p/p)	0,061
Gel de HA + 10 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 4,5% (p/p)	0,006
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $< 0,1$	

Ejemplo 24

Efecto del agente vasoconstrictor, el antioxidante y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

Se incorporó bitartrato de epinefrina, a una concentración de 20 ppm, en una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y manitol al 4,5% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color antes del autoclave, pero era ligeramente coloreado después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 20 ppm de bitartrato de epinefrina, lidocaína al 0,3% (p/p) y manitol al 4,5% (p/p) tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que el gel de prueba no presentaba degradación en relación con los controles, lo que indica que el gel era estable (tabla 19)

Tabla 19		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz
Gel de HA + 20 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 4,5% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	PASÓ	0,026
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta$ 1 Hz $< 0,1$		

Ejemplo 25

Efecto del agente vasoconstrictor, el antioxidante y el anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

Se sometió a prueba la formulación preparada en el ejemplo 24 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se comparó con una matriz de gel basada en HA sin ningún aditivo. Después del periodo de prueba, el gel era transparente y ligeramente coloreado. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 20 ppm de bitartrato de epinefrina, lidocaína al 0,3% (p/p) y manitol al 4,5% (p/p) no presentó degradación durante el periodo de prueba.

5

Tabla 20	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + 20 ppm de bitartrato de epinefrina + manitol al 4,5% (p/p) + lidocaína al 0,3% (p/p)	-0,030
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 26

Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

10

Se incorporó sinefrina, a una concentración de 100 ppm, en una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 100 ppm de sinefrina y lidocaína al 0,3% (p/p) tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que el gel de prueba no mostraba degradación en relación con los controles, lo que indica que el gel era estable (tabla 21).

15

Tabla 21		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% + 100 ppm de sinefrina	PASÓ	-0,006
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 27

20

Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

25

Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 26 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p). Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 100 ppm de sinefrina y lidocaína al 0,3% (p/p) no presentó degradación durante el periodo de prueba.

Tabla 22	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 100 ppm de sinefrina	-0,028
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

30

Ejemplo 28

Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA sobre el autoclave

35

Se incorporó fenilefrina, a una concentración de 100 ppm o 400 ppm, en matrices de gel basadas en HA que comprendían lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometieron los geles a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. Los geles eran transparentes y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que los geles sometidos a prueba con 100 ppm o 400 ppm de fenilefrina y lidocaína al 0,3% (p/p) tenían propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que los geles sometidos a prueba no presentaron degradación en relación con los controles, lo que indica que los geles eran estables (tabla 23).

40

Tabla 23		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% + 100 ppm de fenilefrina	PASÓ	-0,002
Gel de HA + lidocaína al 0,3% + 400 ppm de fenilefrina	PASÓ	0,061
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 28A

Biocompatibilidad de formulaciones con fenilefrina

5 Se sometieron las formulaciones preparadas en el ejemplo 28 a las 4 pruebas básicas requeridas por la norma ISO 10993 para someter a prueba la biocompatibilidad de dispositivos médicos implantables. Comprende una prueba de citotoxicidad (ensayo celular), una prueba de irritación (observación de la piel en animales), una prueba de sensibilización (prueba en animales para detectar reacciones alérgicas) y una prueba de toxicidad aguda/sistémica (inyección intraperitoneal en un animal).
10 Ambas formulaciones pasaron las cuatro pruebas sin diferencias significativas en comparación con formulaciones similares sin fenilefrina.

Tabla 23A	
Biocompatibilidad según la norma ISO 10993	Gel de HA + lidocaína al 0,3% + 100 ppm o 400 ppm de fenilefrina
Citotoxicidad	√ (no citotóxico)
Irritación	√ (no irritante)
Sensibilización	√ (no sensibilizante)
Toxicidad aguda	√ (sin toxicidad aguda)

Ejemplo 29

15 Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

20 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 28 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p). Después del periodo de prueba, los geles eran transparentes y sin color. El análisis reológico mostró que los geles sometidos a prueba con 100 ppm o 400 ppm de fenilefrina y lidocaína al 0,3% (p/p) no presentaron degradación durante el periodo de prueba.

Tabla 24	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 100 ppm de fenilefrina	-0,017
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 400 ppm de fenilefrina	0,025
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 30

Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y la estabilidad de la formulación de gel basada en HA

30 Se incorporó nafazolina, a una concentración de 100 ppm, a una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 100 ppm de nafazolina y lidocaína al 0,3% (p/p) tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que el gel de prueba no presentaba degradación en relación con los controles, lo que indica que el gel era estable (tabla 25)

35

Tabla 25		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% + 100 ppm de nafazolina	PASÓ	-0,003
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 31

5 Efecto del agente vasoconstrictor y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

10 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 30 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p). Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con 100 ppm de nafazolina y lidocaína al 0,3% (p/p) no presentó degradación durante el periodo de prueba.

Tabla 26	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + 100 ppm de nafazolina	-0,008
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 32

15 Efecto del agente antihemorrágico y el agente anestésico sobre la capacidad de extrusión y estabilidad de la formulación de gel basada en HA

20 Se incorporó ácido tranexámico, a una concentración del 0,4% (p/p), en una matriz de gel basada en HA que comprendía lidocaína al 0,3% (p/p) y se sometió el gel a tratamiento en autoclave como en el ejemplo 3. El gel era transparente y sin color tanto antes como después del tratamiento en autoclave. El análisis reológico mostró que el gel de prueba con ácido tranexámico al 0,4% (p/p) y lidocaína al 0,3% (p/p) tenía propiedades de fuerza de extrusión aceptables, y que el gel de prueba no presentaba degradación en relación con los controles, lo que indica que el gel era estable (tabla 27)

Tabla 27		
Formulación	Después de tratamiento en autoclave	
	Fuerza de extrusión (N)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + ácido tranexámico al 0,4% (p/p)	PASÓ	0,003
"PASÓ": $\Delta F < 2 \text{ N}$ Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$		

Ejemplo 33

30 Efecto del agente antihemorrágico y el agente anestésico sobre la estabilidad a largo plazo de la formulación de gel basada en HA

35 Se sometieron a prueba las formulaciones preparadas en el ejemplo 32 para determinar la vida útil, a 45°C durante 60 días, y se compararon con una matriz de gel basada en HA con lidocaína al 0,3% (p/p). Después del periodo de prueba, el gel era transparente y sin color. El análisis reológico mostró que el gel es estable durante el periodo de prueba.

Tabla 28	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Gel de HA + lidocaína al 0,3% (p/p) + ácido tranexámico al 0,4% (p/p)	0,053

Tabla 28	
Formulación	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
Estable si $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz} < 0,1$	

Ejemplo 34Uso de la composición de relleno dérmico para el tratamiento de arrugas

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

10 Una mujer de 37 años presenta líneas finas alrededor de los ojos y arrugas más profundas a los lados de la boca. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo una de las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 14, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas una vez a la semana durante tres semanas; de aproximadamente 1,0 ml a aproximadamente 2,0 ml de composición en la región del pómulo afectada. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 35Uso de la composición de relleno dérmico para el tratamiento de arrugas

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

30 Un hombre de 59 años presenta arrugas entre las cejas y en los pliegues nasolabiales. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que él es candidato para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas una vez cada 3 meses; de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 3,0 ml de composición en cada región afectada. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto el hombre como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, el hombre indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 36Uso de la composición de relleno dérmico para el tratamiento de arrugas

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

50 Una mujer de 35 años presenta líneas finas en la frente. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas una vez a la semana durante dos semanas; de aproximadamente 1,0 ml a aproximadamente 2,0 ml de composición en la región del pómulo afectada. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 37

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

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

5 Una mujer de 44 años presenta una textura desigual en el pómulo derecho como resultado de una pérdida de colágeno debido al envejecimiento. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 10 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas una vez a la semana durante tres semanas; de aproximadamente 3,0 ml a aproximadamente 4,0 ml de composición en la región del pómulo afectada. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones 15 faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 38

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

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

25 Una mujer de 62 años presenta arrugas en la frente, a los lados de los ojos y en los pliegues nasolabiales. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas; de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2,5 ml de composición en cada región afectada. Luego se monitoriza al individuo durante 30 aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 39

Uso de la composición de relleno dérmico para tratar una cicatriz

Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para tratar una cicatriz.

45 Un hombre de 35 años presenta una cicatriz profunda en la barbilla. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que él es candidato para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones afectadas; de aproximadamente 1,0 ml a aproximadamente 2,0 ml de composición en la región afectada. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto el hombre como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, el hombre indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 40

Uso de la composición de relleno dérmico para tratar un defecto facial del pómulo

60 Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para tratar un defecto facial del pómulo.

65 Una mujer de 28 años presenta el rostro enjuto. Sentía que su rostro parecía viejo, triste y amargo debido a la menor plenitud de su contorno de los pómulos. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos

blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones de los pómulos; aproximadamente 15 ml de composición en los pómulos izquierdo y derecho. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa el tejido de los pómulos y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 41

Uso de la composición de relleno dérmico para tratar la imperfección facial de los párpados

Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para tratar una imperfección facial de los párpados.

Una mujer de 37 años presenta los ojos hundidos y esta apariencia hacía que tuviese un aspecto avejentado y feroz. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones del párpado superior; aproximadamente 2,5 ml de composición en las regiones del párpado izquierdo y derecho. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones de los párpados y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 42

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

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

Una mujer de 55 años presenta arrugas alrededor de los ojos y los pómulos. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea y bajo la musculatura superficial de las regiones superiores de los párpados y los pómulos; aproximadamente 1,5 ml de composición en las regiones de los párpados izquierdo y derecho y los pómulos. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las regiones faciales y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento porque parecía más joven. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 43

Uso de la composición de relleno dérmico para tratar un defecto de las mamas

Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para tratar un defecto de las mamas.

Una mujer de 32 años presenta quejas de que las partes medias de sus implantes de mama son visibles, lo que acentúa la apariencia "ósea" de su esternón. Además, sentía que sus mamas estaban demasiado separadas. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea sobre la parte lateral del esternón y la parte media de las mamas de manera bilateral, 15 ml a la derecha y 10 ml a la izquierda. La composición se administra en forma de lágrima para aumentar la relación del área superficial con respecto al volumen. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las mamas y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

Ejemplo 44Uso de la composición de relleno dérmico para el aumento de las mamas

5 Este ejemplo ilustra el uso de composiciones y métodos divulgados en el presente documento para el aumento de las mamas.

10 Una mujer de 28 años presenta micromastia o hipoplasia mamaria. La evaluación preoperatoria de la persona incluye el historial de rutina y el examen físico además del consentimiento informado completo que divulga todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento. El médico que evalúa al individuo determina que ella es candidata para el tratamiento de tejidos blandos usando las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento. Una composición de hidrogel tal como se divulga en el presente documento tal como, por ejemplo, las composiciones de los ejemplos 11, 12, 17, 22, 24, 26, 28, 30 y 32, se administra por vía subcutánea usando vías axilares, periareolares e inframamarias de manera bilateral, 90 ml a la derecha y 145 ml a la izquierda. La composición se administra en forma de lágrima para aumentar la relación del área superficial con respecto al volumen. Luego se monitoriza al individuo durante aproximadamente 7 días. El médico evalúa las mamas y determina que el tratamiento fue satisfactorio. Tanto la mujer como su médico están satisfechos con los resultados del procedimiento. Aproximadamente un mes después del procedimiento, la mujer indica que su calidad de vida ha mejorado.

20 A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan cantidades de componentes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones deben entenderse modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que el elemento, parámetro o término así calificado abarca un rango de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor del elemento, parámetro o término establecido.

30 Los términos "un(o)", "una", "el/la" y referentes similares usados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o esté contradicho claramente por el contexto. La mención de intervalos de valores en el presente documento sólo pretende servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique de otro modo en el presente documento, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. 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 esté contradicho claramente por el contexto por lo demás. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento pretende simplemente aclarar mejor la invención. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que un elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de relleno dérmico inyectable que comprende un polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina presente a una concentración del 0,001% p/p al 0,1% p/p.
2. Composición según la reivindicación 1, que se ha esterilizado en un procedimiento que comprende un tratamiento térmico de al menos 100°C.
- 10 3. Composición según la reivindicación 2, que es sustancialmente estable a temperatura ambiente durante al menos 12 meses.
4. Composición según la reivindicación 1, que comprende además lidocaína mezclada con el polímero basado en ácido hialurónico reticulado y fenilefrina.
- 15 5. Composición según la reivindicación 1, en la que la lidocaína está presente en una cantidad de entre el 0,1% y el 1,0% p/p.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que la lidocaína está presente en una cantidad del 0,3% p/p.
- 20 7. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición, cuando se inyecta en la piel, da como resultado significativamente menos hematomas que una composición de relleno dérmico que se inyecta de manera idéntica en la piel y que es idéntica pero sin fenilefrina.

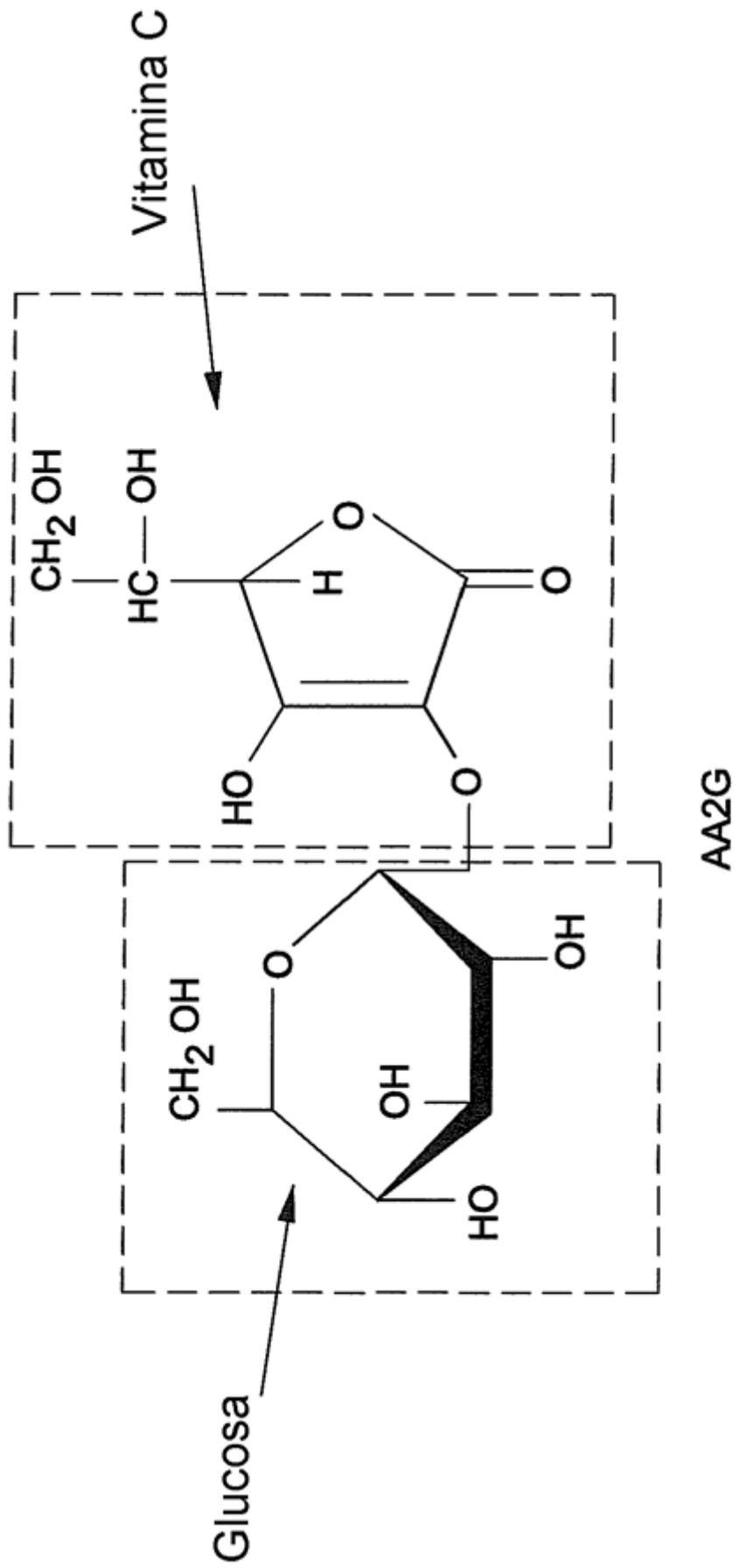


FIG. 1

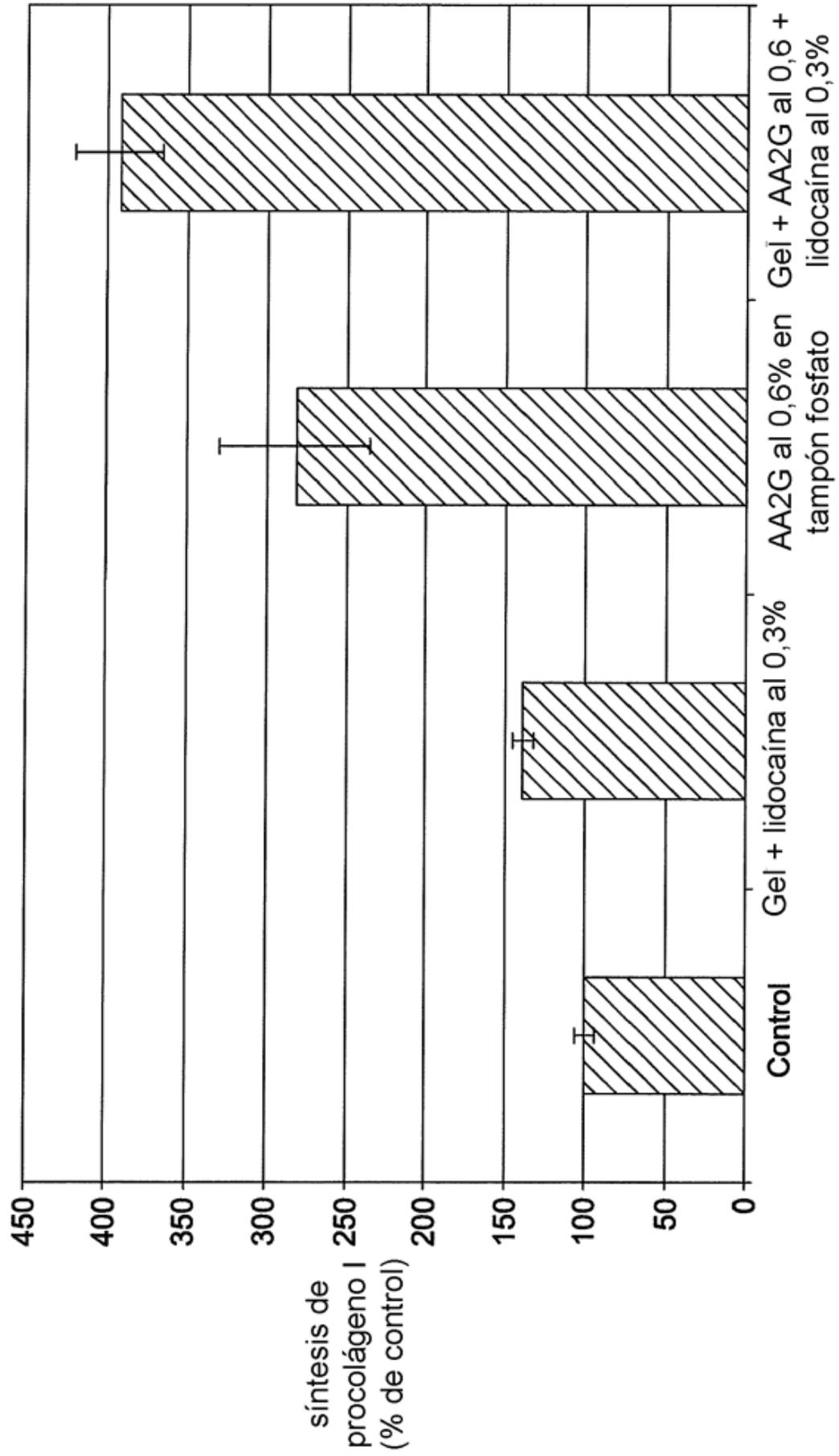


FIG. 2

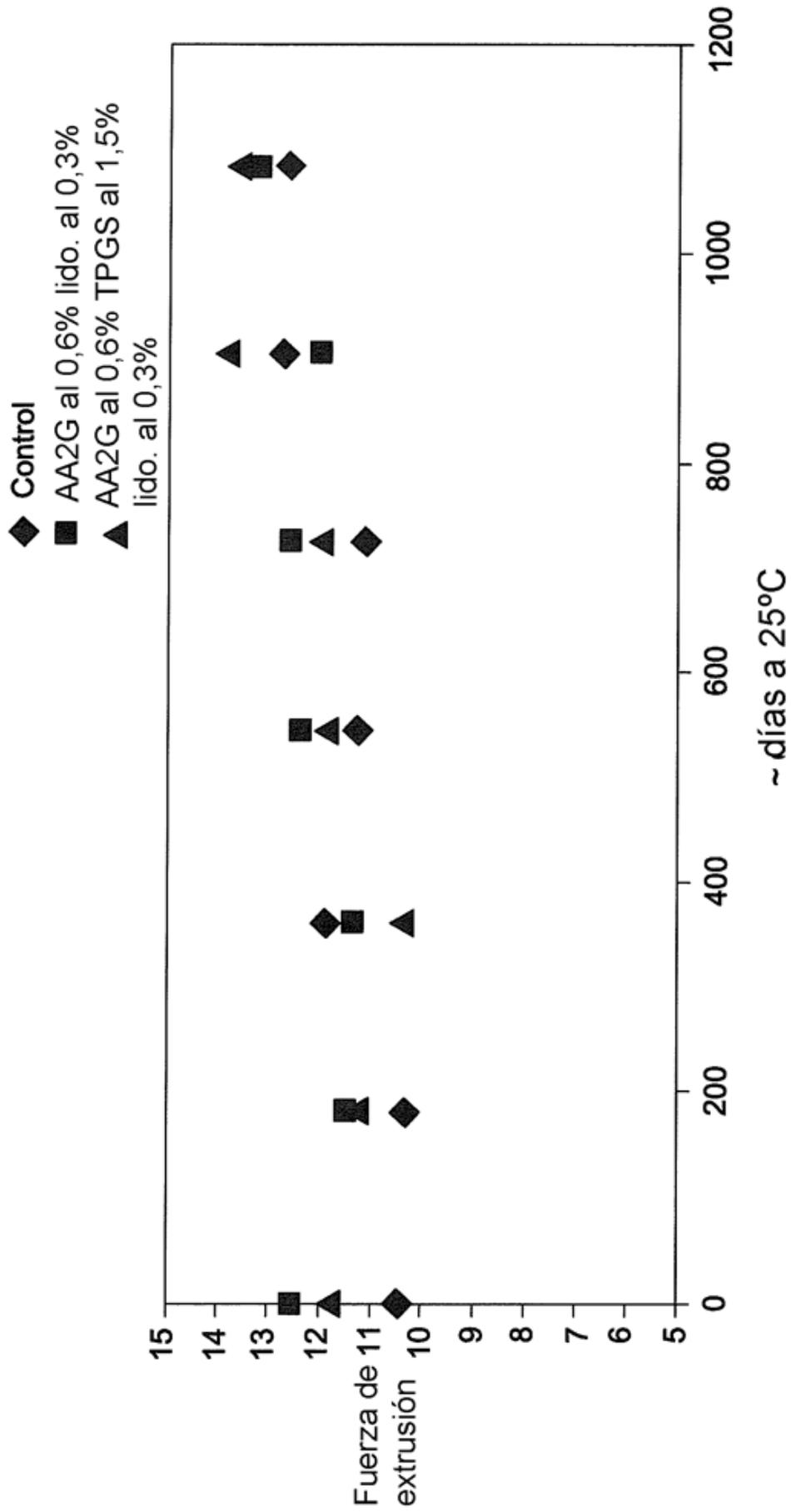


FIG. 3

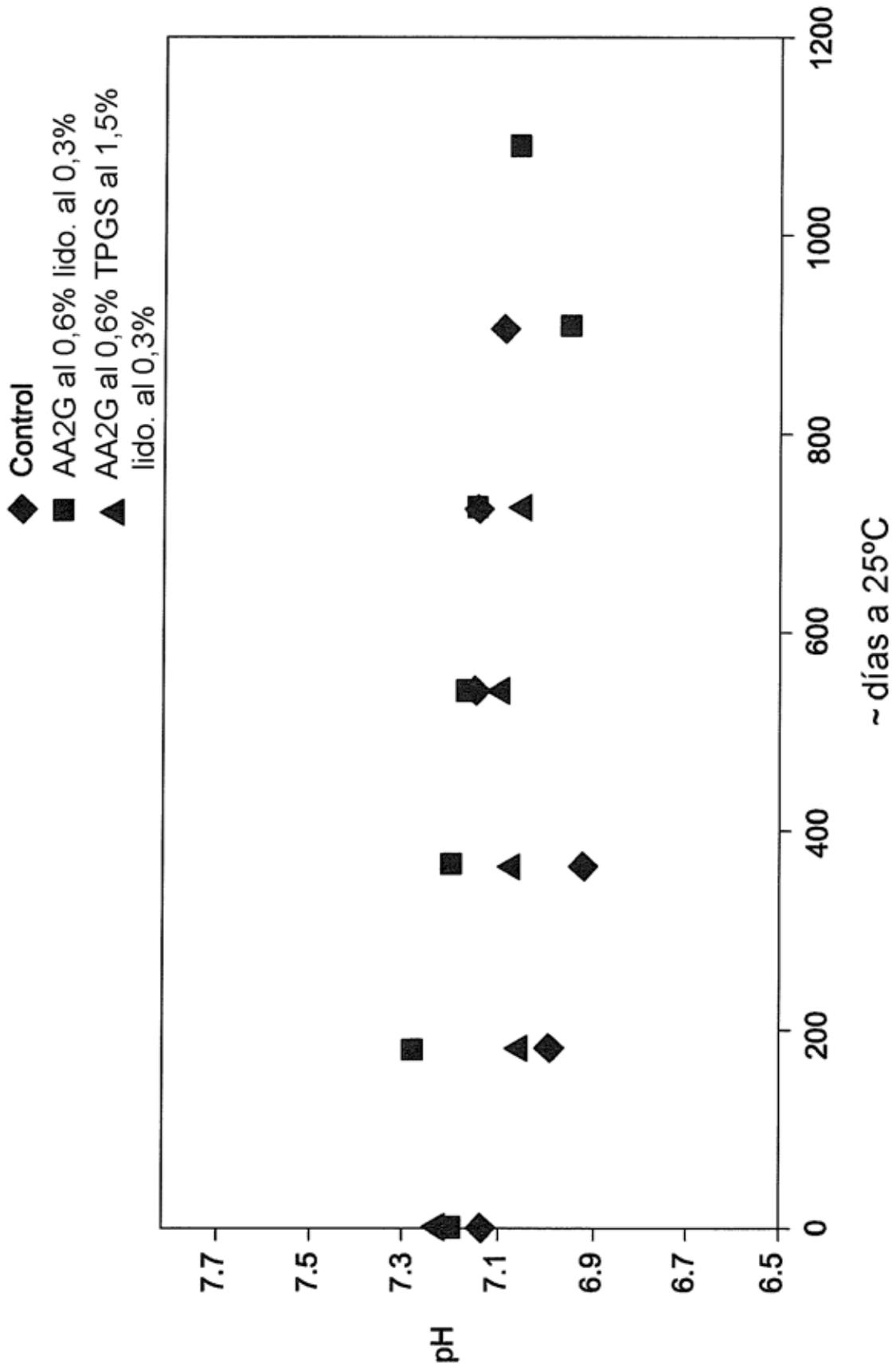


FIG. 4

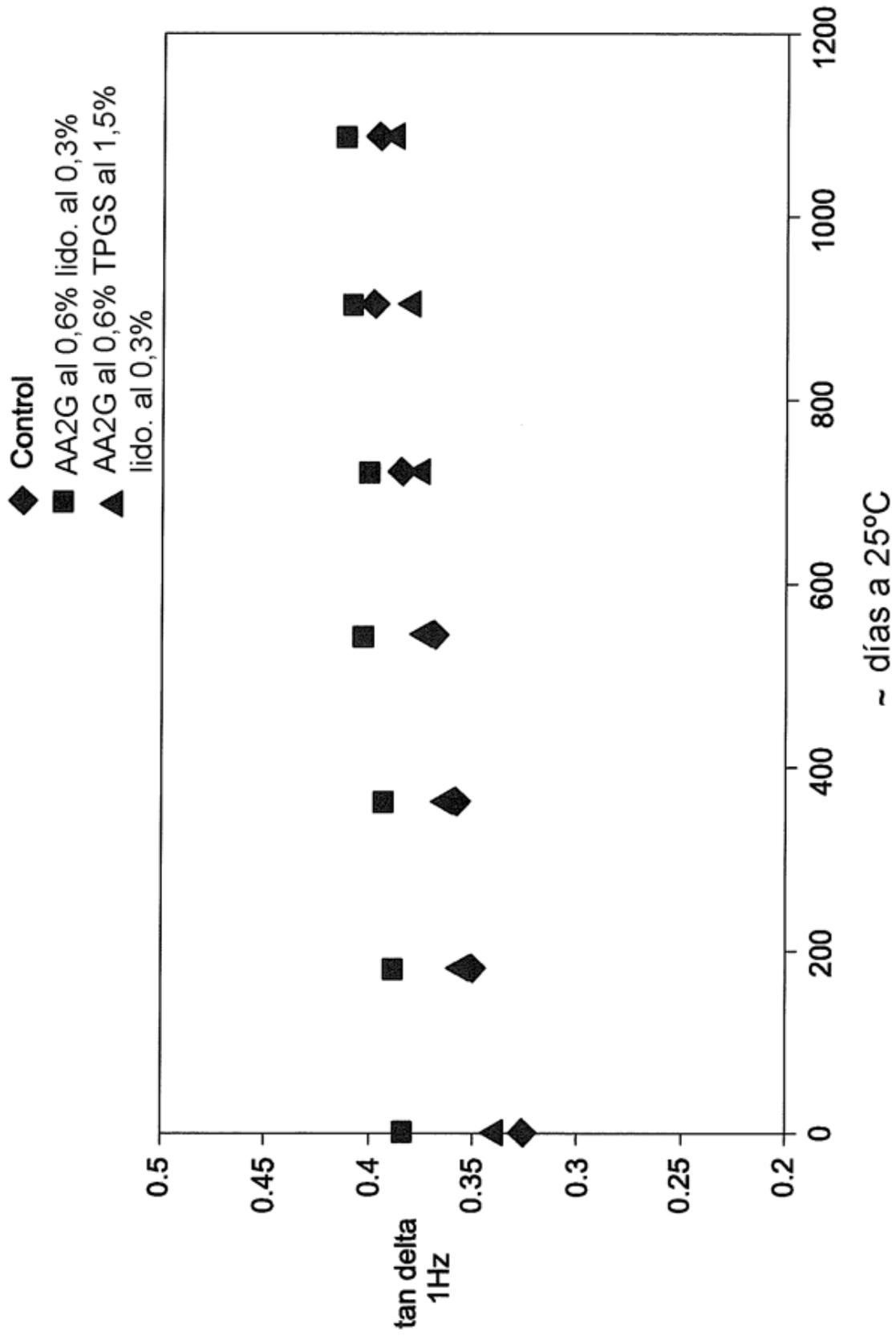


FIG. 5

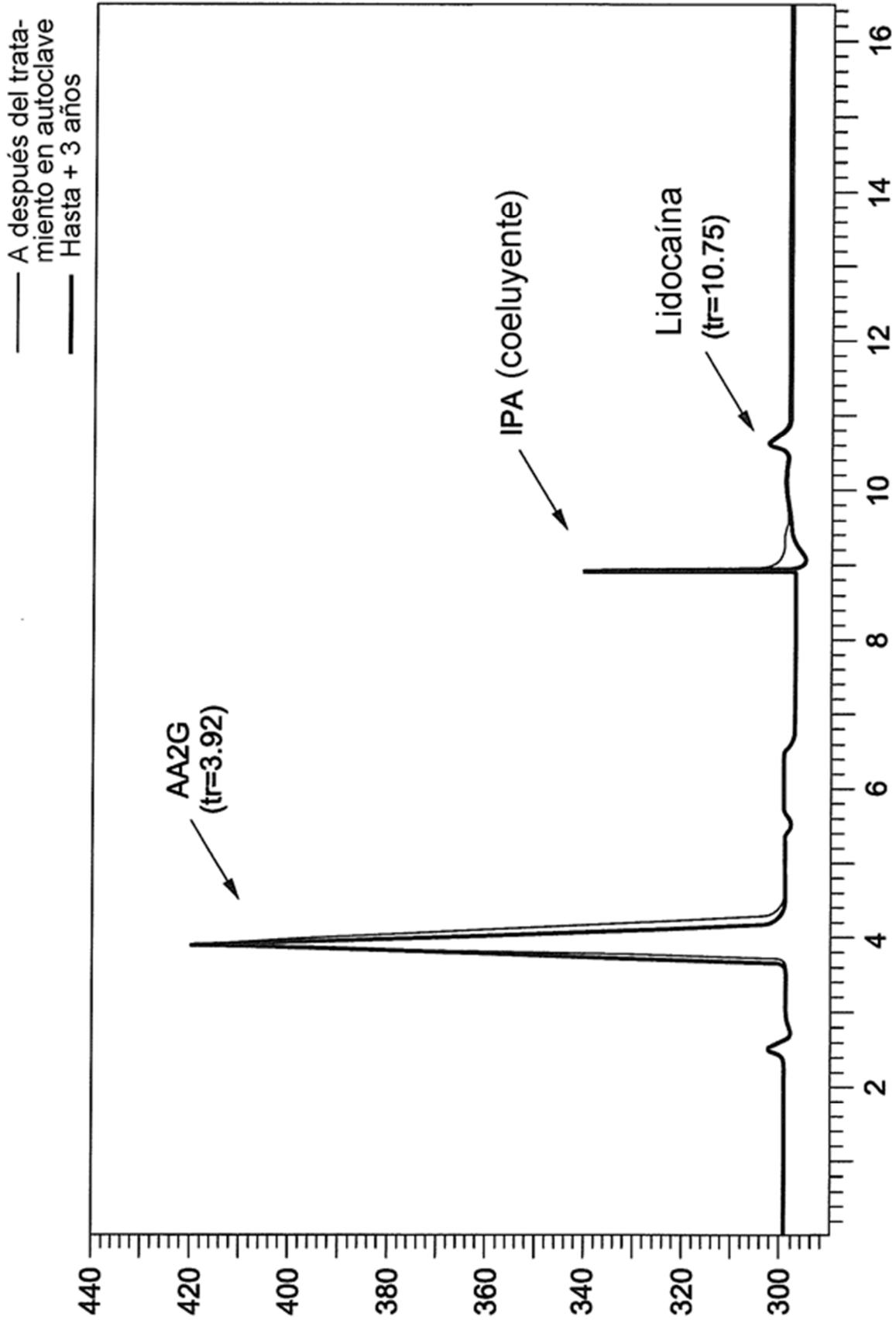


FIG. 6

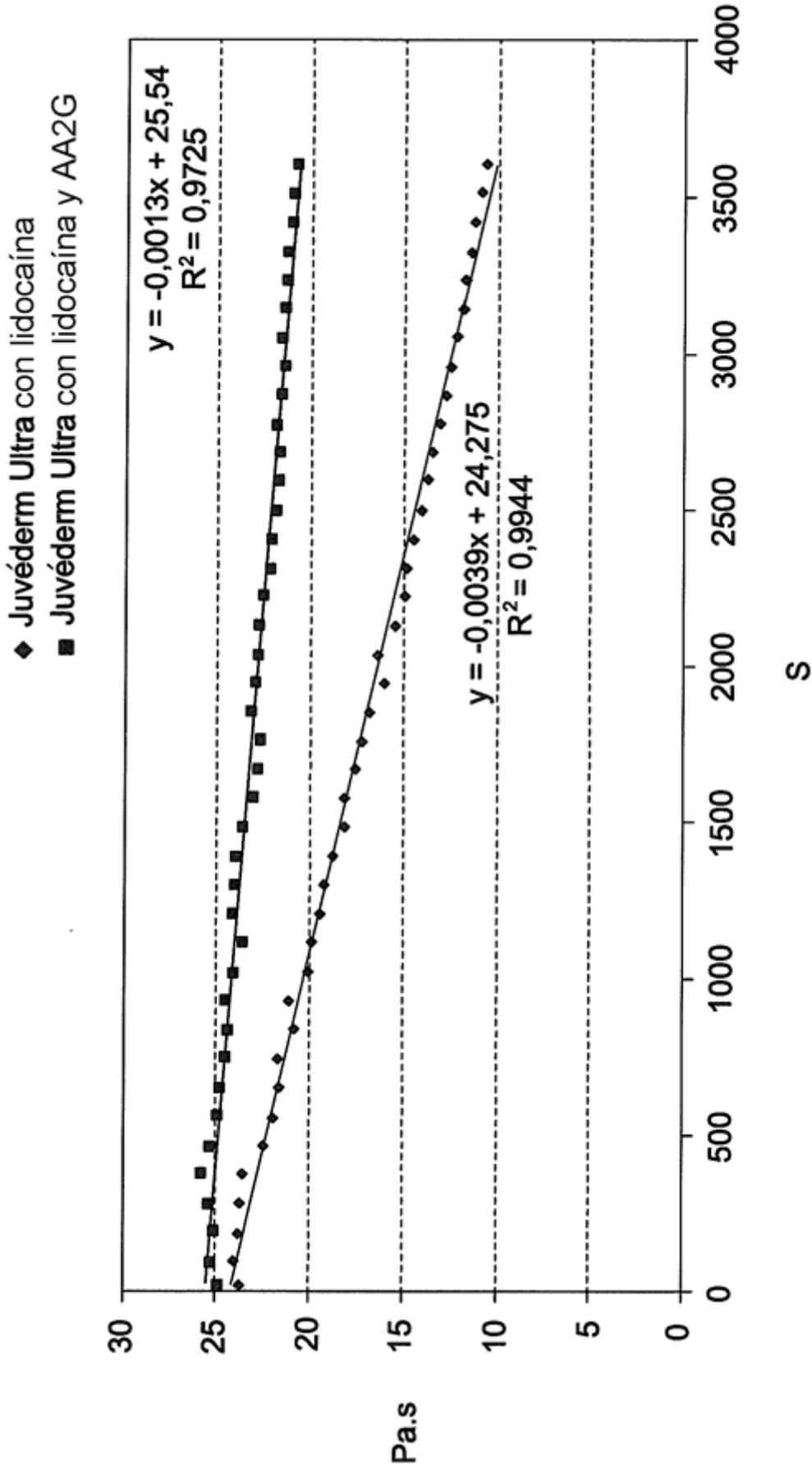


FIG. 7