

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 541**

51 Int. Cl.:

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2018 PCT/KR2018/002400**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2018 WO18159983**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2018 E 18760831 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024 EP 3590545**

54 Título: **Composición para inyección dérmica**

30 Prioridad:

28.02.2017 KR 20170026490

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2024

73 Titular/es:

**CG BIO CO., LTD. (33.3%)
Sangdaewon-dong, 244 Galmachi-ro, Jungwon-
gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13211, KR;
DNCOMPANY (33.3%) y
DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(33.3%)**

72 Inventor/es:

**LEE, JI SUN;
JUNG, SU HYUN;
JANG, HAK SU;
CHOO, JUNG EUN y
JUNG, HYE YOUNG**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 992 541 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para inyección dérmica

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de patente coreana n.º 2017-0026490, presentada el 28 de febrero de 2017.

10 Antecedentes

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para inyección dérmica.

15 2. Discusión de estado de la técnica relacionado

20 El ácido hialurónico, como producto de tipo gel que tiene transparencia y viscosidad, es una sustancia biodegradable y altamente hidrófila, y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la humedad en la piel, el volumen dérmico y la elasticidad dérmica porque atrae 214 moléculas de agua por cada molécula de la misma. Por tanto, se ha utilizado un relleno que contiene ácido hialurónico como ingrediente para restaurar la elasticidad dérmica facial, mejorar sutilmente el contorno, reducir las arrugas faciales y procedimientos cosméticos generales de contorno facial.

25 Sin embargo, dado que el ácido hialurónico natural tiene una vida media de sólo 1 a 2 días, el ácido hialurónico utilizado en el relleno se elabora en un estado reticulado para mantenerse en la piel durante un largo período de tiempo. En este caso, la reticulación tiene como resultado prevenir la degradación del ácido hialurónico causada por las hialuronidasas y aumentar la viscosidad para formar volumen (Song, Yi-Seop et al., Korean Journal of Dermatology 2014;52(2):100-105).

30 El documento US 2013/203856 A1 divulga una composición de relleno que comprende partículas de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado.

35 Los rellenos de ácido hialurónico disponibles actualmente en el mercado se encuentran en forma monofásica o bifásica. Un relleno monofásico está compuesto por un gel homogéneo, por lo que tiene alta viscosidad, se inyecta suavemente y es útil para formar una forma delicada. Un relleno bifásico se elabora en forma de partícula filtrando un gel mediante un tamiz para que tenga alta elasticidad y así sea posible mantener la forma y aumentar el volumen.

40 Mientras tanto, continúa la investigación sobre el desarrollo de un relleno que tenga características ideales in vivo y utilidad quirúrgica. Sin embargo, un relleno de ácido hialurónico que tiene una excelente estabilidad in vivo tiene una alta dureza de gel y una alta viscosidad de modo que puede resultar difícil inyectar el relleno a través de una aguja de calibre fino. Además, un relleno de ácido hialurónico capaz de inyectarse fácilmente a través de una aguja de calibre fino puede tener una baja estabilidad in vivo. En consecuencia, se requieren rellenos de ácido hialurónico excelentes tanto en viscosidad como en elasticidad.

45 Resumen de la invención

La presente invención está dirigida a proporcionar una composición para inyección dérmica que incluye dos o más tipos de partículas de ácido hialurónico reticulado que tienen diferentes diámetros de partícula y ácido hialurónico no reticulado.

50 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

55 La presente invención proporciona una composición para inyección dérmica como se define en la reivindicación 1.

Breve descripción de los dibujos

60 Figs. 1 a 5 son gráficos que ilustran las desviaciones de la fuerza de extrusión de composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y 1-11 a 1-13.

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

La presente invención se refiere a una composición para inyección dérmica como se define en la reivindicación 1, que incluye primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, segundas partículas de ácido hialurónico reticulado que tienen diferentes diámetros de partículas que las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado.

5 A continuación, se describirán en detalle las configuraciones de la presente invención.

En la presente invención, una composición para inyección dérmica puede denominarse composición de relleno.

10 En la presente invención, los valores numéricos se presentan utilizando expresiones tales como "A o más", "A o menos", "más que A" y "menos que A", pero en el caso de valores numéricos dados sin dicha expresión, debe entenderse que el significado de "A o más" o "A o menos" está implícito.

15 En la composición para inyección dérmica según la presente invención, las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:2,5 o más a 5,5 o menos, específicamente de 1:2,5 o más a 3,5 o menos.

20 Además, las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:0,1 o más a 1,2 o menos, específicamente de 1:0,1 o más a menos de 0,5.

Dentro de los rangos anteriores, se pueden lograr las propiedades requeridas para la composición para inyección dérmica, tales como viscosidad, fuerza de extrusión, viscoelasticidad y similares.

25 El ácido hialurónico es un polímero lineal que incluye β -D-N-acetilglucosamina y ácido β -D-glucurónico unidos alternativamente entre sí, y, en la presente invención, puede interpretarse como que incluye ácido hialurónico en sí completamente, una sal del mismo y una combinación de los mismos. El ácido hialurónico puede tener un peso molecular de 100.000 a 5.000.000 Da o de 1.000.000 a 1.500.000 Da, pero la presente invención no se limita a esto. Ejemplos de sal de ácido hialurónico incluyen sales inorgánicas tales como hialuronato de sodio, hialuronato de potasio, hialuronato de calcio, hialuronato de magnesio, hialuronato de zinc, hialuronato de cobalto y similares y sales orgánicas tales como hialuronato de tetrabutilamonio y similares. En la presente invención, como ácido hialurónico, se puede usar el propio ácido hialurónico y una sal del mismo, sola o en combinación de dos o más. El ácido hialurónico o su sal puede aislarse de un microorganismo, sintetizarse o estar disponible comercialmente, pero la presente invención no se limita a esto. Por ejemplo, el ácido hialurónico puede aislarse de *Streptococcus* sp. (*Streptococcus* equi o *Streptococcus zooepidemicus*) y purificarse.

35 En la presente invención, las partículas de ácido hialurónico reticulado se pueden usar en el mismo sentido que las partículas de ácido hialurónico reticulado hidratadas. Por ejemplo, puede significar que el ácido hialurónico ha sido sometido a una reacción de reticulación mediante un enlace covalente utilizando un grupo hidroxilo. El contenido de humedad o la relación de reticulación del ácido hialurónico se puede ajustar mediante un método común utilizado en la técnica relacionada y puede ser, por ejemplo, del 10 al 20 en porcentaje molar o del 10 al 15 en porcentaje molar (%mol).

45 Las partículas de ácido hialurónico pueden estar reticuladas mediante un agente reticulante. El agente reticulante puede ser, entre otros, éter diglicídico de etilenglicol (EGDGE), éter diglicídico de 1,4-butanodiol (BDDE), éter diglicídico de 1,6-hexanodiol, éter diglicídico de propilenglicol, éter diglicídico de polipropilenglicol, diglicerol, éter poliglicídico, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), divinilsulfona (DVS), biscarbodiimida (BCDI), o una combinación de los mismos.

50 La composición para inyección dérmica según la presente invención (en lo sucesivo, también denominada composición de ácido hialurónico) incluye dos o más tipos de partículas de ácido hialurónico reticulado que tienen diferentes diámetros de partícula.

55 En la presente invención, la primera partícula de ácido hialurónico reticulado tiene menor elasticidad y mayor cohesión que las de la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado. Por ejemplo, a una frecuencia de 0,01 Hz a 1 Hz, la primera partícula de ácido hialurónico reticulado puede presentar un valor G' inferior a 300 Pa y un valor $\tan\delta$ de 0,3 o más.

60 El valor $\tan\delta$ es un valor G''/G' (factor de amortiguación), que es un valor numérico que indica si el material está cerca de un estado sólido o líquido. Aquí, G' representa el módulo elástico y G'' representa el módulo viscoso. Un valor de $\tan\delta$ cercano a 1 a una frecuencia de 0,01 a 1 Hz puede representar un estado de solución (baja elasticidad), y un valor de $\tan\delta$ cercano a 0 puede representar un cuerpo elástico con alta elasticidad. Además, se ha informado que como el valor de $\tan\delta$ es bajo y el porcentaje de elasticidad ($100 \times G''/(G'+G'')$) es alto, se espera que la duración de un relleno sea larga.

Las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado tienen un diámetro de partícula promedio de 10 a 250 µm, específicamente, de 20 a 200 µm, de 50 a 150 µm, de 80 a 130 µm, de 20 a 100 µm, de 100 a 200 µm, de 200 a 250 µm, de 50 a 100 µm o de 150 a 200 µm.

5 En la presente invención, el diámetro promedio de partícula es D50 (50% del diámetro de partícula), lo que significa un tamaño de partícula (volumen) de una partícula correspondiente al percentil 50 en la curva de distribución de tamaño de partícula. Dicho diámetro promedio de partícula se mide usando un analizador de tamaño de partícula (Malvern, MS3000) y se usa agua como disolvente dispersante. Es decir, el diámetro promedio de partícula representa un diámetro de partícula de partículas de ácido hialurónico reticulado hidratado.

10 En la presente invención, las propiedades de la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado se ajustan según el tamaño de la misma. La segunda partícula de ácido hialurónico reticulado tiene una viscosidad baja y una elasticidad excelente en comparación con las de la primera partícula de ácido hialurónico reticulado. Por ejemplo, a una frecuencia de 0,01 a 1 Hz, la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado puede presentar un valor G' de 300 Pa o más y un valor tanδ inferior a 0,3.

15 El segundo ácido hialurónico reticulado tiene un diámetro de partícula promedio de 1.500 a 3.000 µm, específicamente de 1.800 a 2.800 µm, de 2.000 a 2.700 µm, de 2.300 a 2.500 µm, de 1.500 a 2.000 µm, de 2.000 a 2.500 µm, de 2.500 a 3.000 µm, de 1.700 a 2.200 µm, de 2.200 a 3.000 µm, de 1.500 a 2.500 µm o de 2.000 a 3.000 µm.

20 La composición para inyección dérmica según la presente invención incluye ácido hialurónico no reticulado. El ácido hialurónico no reticulado está en forma de una solución y puede impartir fluidez a la composición para inyección dérmica.

25 En la presente invención, las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se pueden incluir en 1 a 10 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición total.

30 La composición para inyección dérmica según la presente invención puede incluir además factor de crecimiento epidérmico ("epidermal growth factor", EGF) además de los componentes descritos anteriormente. El EGF puede inyectarse en la piel para estimular la producción de colágeno, un fibroblasto y elastina, por ejemplo, para aumentar el efecto de restauración del tejido.

35 El EGF se puede incluir entre 0,0001 y 0,002 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición total.

Además, la composición para inyección dérmica según la presente invención puede incluir además un componente anestésico. El anestésico puede aliviar el dolor experimentado durante la inyección de la composición.

40 Dicho componente anestésico puede ser, entre otros, ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilicaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodón, dicitonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetraína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoxadrol, lidocaína, mepivacaína, mepirilcaína, caína, clorometano chloride, myrtecaína, naepaina, octacaina, orthocaina, oxethazaina, parethoxycaina, phenacaina, fenol, piperocaina, piridocaina, polidocanol, pramoxina, prilocaina, procaina, propanocaina, proparacaina, propipocaina, propoxycaina, pseudococaina, pyrrocaina, ropivacaina, alcohol salicílico, tetracaina, tolicaína, trimecaína, zolamina o una combinación de las mismas.

50 El componente anestésico puede incluirse de 0,1 a 1 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición.

55 La composición según la presente invención se puede usar con la adición de otros aditivos comunes tales como un antioxidante, una solución tampón y/o un bacteriostato, un diluyente, un dispersante, un tensioactivo, un aglutinante, un lubricante o similares cuando sea necesario.

60 La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener las siguientes propiedades fisicoquímicas.

(a) sin burbujas en apariencia, incolora y transparente;

(b) un pH de 7 ± 1 ;

(c) una viscosidad de 65.000 a 95.000 mPA·s (cP);

d) una presión osmótica media de 0,325 osmol/kg \pm 10 %;

(e) una fuerza de extrusión de 70 N o menos;

(f) una elasticidad del 81 al 92%; y

(g) un ángulo de fase de 5 a 15°.

La viscosidad es la cantidad que representa la magnitud de la fricción interna en un fluido, que es la resistencia del fluido a fluir. Una viscosidad más alta facilita la inyección y es útil para formar una forma delicada. Por ejemplo, un relleno de ácido hialurónico monofásico tiene una alta viscosidad, por lo que se inyecta suavemente y es útil para formar una forma delicada. En la presente invención, la viscosidad se puede medir usando Brookfield DV3T de acuerdo con las condiciones de los ejemplos experimentales que se describirán a continuación.

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener una viscosidad de 65.000 a 95.000 cP, de 70.000 a 90.000 cP o de 73.000 a 82.000 cP.

La fuerza de extrusión significa fuerza de extrusión a una velocidad de inyección con la que el paciente se siente cómodo. La expresión "un paciente se siente cómodo" se usa para definir una velocidad de inyección que no causa lesiones o dolor excesivo en un paciente cuando la composición se inyecta en la piel. El término "comodidad" utilizado en el presente documento abarca la comodidad o capacidad de un médico o profesional médico para inyectar la composición, así como la comodidad de un paciente. En la presente invención, la fuerza de extrusión se puede medir usando T0-101-161 disponible comercialmente en TestOne Co., Ltd. de acuerdo con las condiciones de los ejemplos experimentales que se describirán a continuación. Generalmente, cuando la fuerza de extrusión es baja, no hay dolor por presión durante la inyección de la composición y la inyección puede controlarse fácilmente.

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener una fuerza de extrusión de 70 N o menos o 65 N o menos.

La viscoelasticidad es la propiedad de un material que exhibe características tanto líquidas como sólidas cuando se aplica una fuerza al material. En la presente invención, la viscoelasticidad se puede medir usando un reómetro según las condiciones de los ejemplos experimentales que se describirán a continuación. Específicamente, se puede medir una fuerza que resiste una fuerza aplicada y una pérdida de energía en la composición debido a la fuerza aplicada usando un reómetro para determinar el módulo viscoso, el módulo elástico y el ángulo de fase.

Módulo elástico (módulo de almacenamiento; G') significa la relación entre deformación y tensión que tiene un cuerpo elástico dentro del límite elástico. A medida que el módulo elástico es mayor, una composición es rígida y tiene mayor capacidad para resistir la deformación.

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener un módulo elástico de 800 a 1.200 o de 850 a 1.000.

El módulo viscoso (módulo de pérdida; G'') es una medida de la energía perdida y pertenece a un componente viscoso de un material.

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener un módulo viscoso de 100 a 200 o de 100 a 130.

Además, la elasticidad se puede calcular mediante la siguiente fórmula utilizando los valores del módulo elástico y del módulo viscoso. Como la elasticidad es mayor, la capacidad de restauración del tejido es excelente y la duración del relleno se prolonga.

$$\text{Elasticidad (\%)} = (100 \times G' / (G' + G''))$$

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener una elasticidad del 81 al 92% o del 85 al 90%.

Además, el ángulo de fase es una medida de si la composición está cerca de un estado líquido o sólido. A medida que el ángulo de fase es menor, la composición tiene características sólidas y a medida que el ángulo de fase es mayor, la composición tiene características líquidas. En el caso de un ángulo de fase elevado, cuando se produce una

deformación debido a una fuerza aplicada desde el exterior o a una expresión facial, la recuperación al estado original se retrasa y no se mantiene la forma original. En el caso de un ángulo de fase bajo, el valor G'' se vuelve más pequeño debido a una respuesta instantánea a factores de deformación externos, de modo que la composición se parece más a un cuerpo elástico que a un fluido y, por lo tanto, la composición no fluye y la original su forma puede mantenerse continuamente. Por tanto, es muy importante mantener adecuadamente los valores de elasticidad y ángulo de fase en la composición para inyección dérmica.

La composición para inyección dérmica según la presente invención puede tener un ángulo de fase de 5 a 13° o de 5 a 10°.

La composición para inyección dérmica según la presente invención se puede preparar mediante un método comúnmente utilizado en la técnica relacionada.

Además, se divulga un método para restaurar tejido, que incluye administrar la composición descrita anteriormente para inyección dérmica a un mamífero.

El mamífero puede ser un humano.

La restauración de tejido se refiere a aliviar temporal o semipermanentemente las arrugas del cuerpo o restaurar un estado libre de arrugas, mejorar los contornos, formar volumen en el tejido o regenerar tejidos tales como en la curación de cicatrices mediante la inyección de la composición. Los dérmicos y tisulares se refieren a los de la cara, los senos, la cadera, los órganos sexuales y otras regiones del cuerpo.

En particular, la composición para inyección dérmica según la presente invención se puede seleccionar apropiadamente según el grado de arrugas de un usuario clasificado de acuerdo con el estándar WSRS. La WSRS es un acrónimo de Wrinkle Severity Rating Scale (escala de clasificación de severidad de arrugas) y clasifica el grado de arrugas de un ser humano en 5 grados (grados 1 a 5). Los grados del 1 a 5 son ausencia (sin pliegues), leve (pliegues poco profundos), moderado (pliegues moderados), severo (pliegues profundos) y extremo (pliegues muy profundos), respectivamente. Los contenidos detallados del WSRS y de cada grado se describen en un documento de Am J Clin Dermatol 2004; 5 (1): 49-52 1175-0561, y la presente invención puede evaluar las arrugas de acuerdo con el WSRS usando un método presentado en el documento.

Mientras tanto, el Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos de Corea también clasifica el grado de arrugas en leve, moderado, grave y extremo según la WSRS a través de directrices para la aprobación y revisión de un relleno cosmético dérmico basado en una materia prima de ácido hialurónico publicadas en diciembre de 2017, que propone incluir información sobre el grado de arrugas al describir el propósito de un relleno cosmético dérmico.

La composición según la presente invención se puede utilizar para pliegues severos de Grado 4 o pliegues extremos de Grado 5 en el WSRS.

Además, se puede llenar una jeringa con la composición para inyección dérmica para inyectar la composición en las capas dérmicas.

Las capas dérmicas se clasifican en epidermis, dermis e hipodermis. La composición para inyección dérmica según la presente invención se puede inyectar en la dermis profunda o subdermis.

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a ejemplos de realización de la presente invención. Sin embargo, los siguientes ejemplos se presentan simplemente para ejemplificar la presente invención, y el contenido de la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Es decir, los ejemplos de la presente invención sirven para completar la divulgación de la presente invención y se proporcionan para dar a conocer el alcance completo de la invención a aquellos con conocimientos y habilidades habituales en la técnica a la que pertenece esta invención. Esta invención debe definirse basándose en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Ejemplo de referencia. Medición de propiedades

(1) Medición de viscosidad

La viscosidad se midió según un método de medición de la viscosidad entre los métodos de prueba generales de la Farmacopea Coreana.

ES 2 992 541 T3

Específicamente, se cargaron 500 µl de una muestra de composición en una copa de muestra de un viscosímetro (DV3T, Brookfield), la copa de muestra se instaló en una copa de muestra CP-52 y luego la velocidad de rotación del husillo se ajustó a 2 rpm para medir la viscosidad.

5 (2) Medición de la fuerza de extrusión

Se realizó una prueba de compresión utilizando una máquina de prueba universal (T0-101-161, TestOne).

10 Específicamente, se llenó una jeringa con una muestra de composición, se instaló una aguja 27G de 1/2 pulgada en la jeringa y luego se colocó la jeringa en una plantilla. Posteriormente se fijó una velocidad de 50 mm/min y un desplazamiento de 25 mm para realizar una prueba de compresión.

(3) Medición de viscoelasticidad

15 Las propiedades reológicas se midieron usando un reómetro.

Específicamente, se colocó una muestra entre placas paralelas, se midieron una fuerza resistente a una fuerza aplicada y una pérdida de energía mientras se hacían vibrar y rotar las placas paralelas para determinar el módulo elástico (G'), el módulo viscoso (G'') y el ángulo de fase de la muestra.

20 Las condiciones para el análisis del reómetro son las siguientes.

Frecuencia: 1Hz

25 Temperatura: 25°C

Esfuerzo: 5 %

30 Geometría de medición: placa de 20 mm

Espacio de medición: 0,5 mm

Modo de medición: modo de oscilación

35 Además, la elasticidad se calculó mediante la siguiente fórmula con referencia a los valores G' y G'' medidos.

$$\text{Elasticidad (\%)} = (100 \times G' / (G' + G''))$$

40 Ejemplo de preparación. Preparación de composición para inyección dérmica.

(1) Preparación de las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado.

45 10 g de hialuronato de sodio, 81 g de agua purificada y 9 g de hidróxido de sodio 1 M (NaOH 1 M) se agitaron a 400 rpm en vacío hasta que la mezcla se convirtió en un gel transparente sin gránulos. Luego, se añadieron 0,5 g de butanodiol diglicidil éter (BDDE) como agente reticulante y se agitó. Una vez completada la agitación, se selló el recipiente y se realizó una reacción de reticulación en condiciones de 80 rpm y 50 °C durante 1 hora. Luego, la sustancia resultante se dejó reposar a 27 °C durante 16 horas para preparar un gel.

50 Posteriormente, el gel así obtenido se introdujo en 30 litros de una solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,9X y luego la solución de PBS se intercambió por una nueva cada 3 horas (3 veces/día durante 5 días) para eliminar un reactivo residual. Luego, se pasó la sustancia resultante a través de un molinillo de mortero (RS 200 disponible comercialmente en Retsch GmbH) durante 40 minutos para preparar las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado.

55 Las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado así preparadas tenían un diámetro de partícula medio de aproximadamente 200 µm.

(2) Preparación de segundas partículas de ácido hialurónico reticulado.

60 20 g de hialuronato de sodio, 117 g de agua purificada y 13 g de NaOH 1 M se agitaron a 400 rpm en vacío hasta que la mezcla se convirtió en un gel transparente sin gránulos. Luego, se añadió 1 g de BDDE como agente reticulante y se agitó. Una vez completada la agitación, se selló el recipiente y se realizó una reacción de reticulación en condiciones

ES 2 992 541 T3

de 80 rpm y 50 °C durante 1 hora. Luego, la sustancia resultante se dejó reposar a 27 °C durante 16 horas para preparar un gel.

5 Posteriormente, el gel así obtenido se introdujo en 30 litros de una solución de PBS 0,9X y luego la solución de PBS se cambió por una nueva cada 3 horas (3 veces/día durante 5 días) para eliminar un reactivo residual. Luego, se pasó la sustancia resultante a través de un tamiz de prueba estándar de 1000 µm para preparar segundas partículas de ácido hialurónico reticulado.

10 Las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado así preparadas tenían un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 2.000 µm.

(3) Preparación de ácido hialurónico no reticulado.

15 Se añadieron 2 g de hialuronato de sodio a 100 g de agua purificada y se agitó para preparar ácido hialurónico no reticulado al 2%.

(4) Preparación de la composición de ácido hialurónico.

20 Las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado preparadas en el paso (1), las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado preparadas en el paso (2) y el ácido hialurónico no reticulado se mezclaron en contenidos (g) y proporciones de contenido predeterminados para preparar una composición de ácido hialurónico.

25 Ejemplo 1. Evaluación de las propiedades de la composición de ácido hialurónico que incluye solo una o dos de la primera partícula de ácido hialurónico reticulado, la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado.

(1) Preparación de una composición de ácido hialurónico (Ejemplos de preparación comparativos 2-1 a 2-16)

30 Como ejemplo comparativo de la composición que incluye todas de las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado, se prepararon composiciones de ácido hialurónico de la misma manera que en el ejemplo de preparación excepto que las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se mezclaron en contenidos (g) y relaciones de contenido como se muestran en la siguiente Tabla 1.

35 [Tabla 1]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado		Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado		Ácido hialurónico no reticulado	
	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido
Ejemplo de preparación comparativo 2-1	10	1	0	0	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-2	10	1	10	1	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-3	10	1	20	2	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-4	10	1	30	3	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-5	10	1	40	4	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-6	10	1	50	5	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-7	0	0	10	1	0	0
Ejemplo de preparación comparativo 2-8	0	0	10	1	2	0,2
Ejemplo de preparación comparativo 2-9	0	0	10	1	4	0,4
Ejemplo de preparación comparativo 2-10	0	0	10	1	6	0,6
Ejemplo de preparación comparativo 2-11	0	0	0	0	1	1

ES 2 992 541 T3

Ejemplo de preparación comparativo 2-12	10	1	0	0	2	0,2
Ejemplo de preparación comparativo 2-13	10	1	0	0	4	0,4
Ejemplo de preparación comparativo 2-14	10	1	0	0	6	0,6
Ejemplo de preparación comparativo 2-15	10	1	0	0	8	0,8
Ejemplo de preparación comparativo 2-16	10	1	0	0	10	1,0

(2) Medición de propiedades

5 Los resultados de las mediciones de viscosidad, fuerza de extrusión y viscoelasticidad de cada una de las composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación comparativos 2-1 a 2-16 se muestran en las siguientes Tablas 2 y 3.

[Tabla 2]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Viscosidad (cP)	Fuerza de extrusión (N)
Ejemplo de preparación comparativo 2-1	1	0	0	25896	31,12
Ejemplo de preparación comparativo 2-2	1	1	0	75694	87,08
Ejemplo de preparación comparativo 2-3	1	2	0	108977	123,72
Ejemplo de preparación comparativo 2-4	1	3	0	111137	144,18
Ejemplo de preparación comparativo 2-5	1	4	0	114169	154,45
Ejemplo de preparación comparativo 2-6	1	5	0	125083	163,91
Ejemplo de preparación comparativo 2-7	0	1	0	93950	136,71
Ejemplo de preparación comparativo 2-8	0	1	0,2	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-9	0	1	0,4	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-10	0	1	0,6	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-11	0	0	1	16041	11,66
Ejemplo de preparación comparativo 2-12	1	0	0,2	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-13	1	0	0,4	No medible	No medible

ES 2 992 541 T3

Ejemplo de preparación comparativo 2-14	1	0	0,6	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-15	1	0	0,8	No medible	No medible
Ejemplo de preparación comparativo 2-16	1	0	1,0	No medible	No medible

5 Como se muestra en la Tabla 2, las composiciones que incluyen solo primeras partículas de ácido hialurónico reticulado o solo ácido hialurónico no reticulado exhibieron una viscosidad excesivamente baja para ser inapropiadas como composición de relleno, y la composición que incluye solo segundas partículas de ácido hialurónico reticulado exhibió una fuerza de extrusión excesivamente alta para ser inapropiada como composición de relleno.

10 Además, las composiciones que incluyen primera o segunda partículas de ácido hialurónico reticulado y que no incluyen ácido hialurónico no reticulado exhibieron una alta viscosidad y/o una alta fuerza de extrusión y, por lo tanto, no son apropiadas para su uso como composición de carga. En particular, dado que el ácido hialurónico no reticulado desempeña un papel de lubricación, los ejemplos de preparación comparativos 2-2 a 2-7, que no incluyen ácido hialurónico no reticulado, pueden tener un problema en el sentido de que un valor de fuerza de extrusión fluctúa significativamente durante la inyección, existe dificultad en la inyección dérmica y existe el riesgo de que el usuario sienta dolor por presión.

15 [Tabla 3]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Elasticidad	G' (Pa)	G'' (Pa)	Ángulo de fase
Ejemplo de preparación comparativo 2-1	1	0	0	87,80	140,70	19,55	7,91
Ejemplo de preparación comparativo 2-2	1	1	0	92,17	822,80	69,93	4,86
Ejemplo de preparación comparativo 2-3	1	2	0	93,02	1082,00	81,24	4,29
Ejemplo de preparación comparativo 2-4	1	3	0	92,88	1246,00	95,54	4,25
Ejemplo de preparación comparativo 2-5	1	4	0	93,75	1264,00	84,24	3,81
Ejemplo de preparación comparativo 2-6	1	5	0	92,82	1362,00	105,40	3,70
Ejemplo de preparación comparativo 2-7	0	1	0	95,97	1433,00	60,16	2,40
Ejemplo de preparación comparativo 2-8	0	1	0,2	84,63	1124,00	204,10	10,29

ES 2 992 541 T3

Ejemplo de preparación comparativo 2-9	0	1	0,4	77,92	854,70	242,20	15,82
Ejemplo de preparación comparativo 2-10	0	1	0,6	70,93	616,00	252,50	22,29
Ejemplo de preparación comparativo 2-11	0	0	1	41,01	42,29	60,83	55,19
Ejemplo de preparación comparativo 2-12	1	0	0,2	75,77	105,90	33,87	17,73
Ejemplo de preparación comparativo 2-13	1	0	0,4	69,44	91,47	40,25	23,75
Ejemplo de preparación comparativo 2-14	1	0	0,6	64,45	65,15	35,93	28,88
Ejemplo de preparación comparativo 2-15	1	0	0,8	57,82	58,11	42,40	36,11
Ejemplo de preparación comparativo 2-16	1	0	1,0	49,34	41,89	43,01	45,76

Además, como se muestra en la Tabla 3, las composiciones que incluyen primeras o segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y que no incluyen ácido hialurónico no reticulado exhibieron un ángulo de fase bajo de 5 o menos, y por lo tanto no son apropiadas como composición para inyección dérmica, y las composiciones que incluyen primer ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado exhibieron valores de ángulo de fase altos y, por lo tanto, no son apropiadas como composición para inyección dérmica.

Es decir, cuando se incluyen todas de las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado, se puede obtener un compuesto de ácido hialurónico que exhiba excelentes propiedades y, por lo tanto, sea adecuado para inyección dérmica. preparado.

Ejemplo 2. Evaluación de las propiedades de la composición de ácido hialurónico según la proporción de contenido de las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y de las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado.

(1) Preparación de una composición de ácido hialurónico (Ejemplos de preparación 1-5 a 1-10 y Ejemplos de preparación comparativos 1-1 a 1-4)

Se prepararon composiciones de ácido hialurónico usando primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en contenidos (g) y relaciones de contenido como se muestra en la siguiente Tabla 4.

[Tabla 4]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado		Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado		Ácido hialurónico no reticulado	
	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido
Ejemplo de preparación comparativo 1-1	10	1	10	1	2	0,2

Ejemplo de preparación comparativo 1-2	10	1	10	1	4	0,4
Ejemplo de preparación comparativo 1-3	10	1	20	2	2	0,2
Ejemplo de preparación comparativo 1-4	10	1	20	2	4	0,4
Ejemplo de preparación 1-5	10	1	30	3	2	0,2
Ejemplo de preparación 1-6	10	1	30	3	4	0,4
Ejemplo de preparación 1-7	10	1	40	4	2	0,2
Ejemplo de preparación 1-8	10	1	40	4	4	0,4
Ejemplo de preparación 1-9	10	1	50	5	2	0,2
Ejemplo de preparación 1-10	10	1	50	5	4	0,4

(2) Medición de propiedades

5 Los resultados de las mediciones de viscosidad, fuerza de extrusión y viscoelasticidad de cada una de las composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación comparativos 1-1 a 1-4 y los ejemplos de preparación 1-5 a 1-10 se muestran en las siguientes Tablas 5 y 6.

[Tabla 5]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Viscosidad (cP)	Fuerza de extrusión (N)
Ejemplo de preparación comparativo 1-1	1	1	0,2	53380	37,71
Ejemplo de preparación comparativo 1-2	1	1	0,4	53072	33,16
Ejemplo de preparación comparativo 1-3	1	2	0,2	66996	44,79
Ejemplo de preparación comparativo 1-4	1	2	0,4	67955	44,69
Ejemplo de preparación 1-5	1	3	0,2	80203	60,04
Ejemplo de preparación 1-6	1	3	0,4	73941	44,19
Ejemplo de preparación 1-7	1	4	0,2	90400	66,13
Ejemplo de preparación 1-8	1	4	0,4	83113	49,05
Ejemplo de preparación 1-9	1	5	0,2	89287	67,17
Ejemplo de preparación 1-10	1	5	0,4	85958	57,15

10 Como se muestra en la Tabla 5, las composiciones según los ejemplos de preparación comparativos 1-1 y 1-2, en las que una relación en peso de segundo ácido hialurónico reticulado respecto al primer ácido hialurónico reticulado era 1:1, exhibieron viscosidades bajas de menos de 65.000 cP. En el caso de los ejemplos de preparación 1-5 a 1-10, la viscosidad satisfizo el intervalo de viscosidad de 65.000 a 95.000 cP según la presente invención. En particular, las composiciones según los ejemplos de preparación 1-5 y 1-6 exhibieron viscosidades de 73.000 a 82.000 cP y, por tanto, son las más apropiadas como composición de relleno.

15

Mientras tanto, las composiciones según los ejemplos de preparación comparativos 1-3 y 1-4, en las que una proporción en peso del segundo ácido hialurónico reticulado era 2, exhibieron viscosidades de 65.000 cP o más, pero tenían baja elasticidad como se muestra en los datos de viscoelasticidad siguientes, y, por lo tanto, no son apropiadas como composición de relleno.

5

[Tabla 6]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Elasticidad	G' (Pa)	G'' (Pa)	Ángulo de fase
Ejemplo de preparación comparativo 1-1	1	1	0,2	76,73	334,1	101,3	10,74
Ejemplo de preparación comparativo 1-2	1	1	0,4	74,64	304,9	103,6	13,40
Ejemplo de preparación comparativo 1-3	1	2	0,2	80,36	492,1	120,3	8,28
Ejemplo de preparación comparativo 1-4	1	2	0,4	75,52	406,2	131,7	9,70
Ejemplo de preparación 1-5	1	3	0,2	88,84	920,30	115,60	7,16
Ejemplo de preparación 1-6	1	3	0,4	87,31	871,10	126,60	8,27
Ejemplo de preparación 1-7	1	4	0,2	89,42	1101,00	130,30	6,75
Ejemplo de preparación 1-8	1	4	0,4	86,36	964,50	152,40	8,98
Ejemplo de preparación 1-9	1	5	0,2	89,53	994,90	116,30	6,67
Ejemplo de preparación 1-10	1	5	0,4	87,61	904,40	127,90	8,05

10 Además, como se muestra en la Tabla 6, las composiciones según los ejemplos de preparación comparativos 1-1 a 1-4, en las que una relación en peso del segundo ácido hialurónico reticulado respecto al primer ácido hialurónico reticulado era de 1 a 2:1, exhibió baja elasticidad o un alto ángulo de fase.

15 Es decir, cuando el primer ácido hialurónico reticulado y el segundo ácido hialurónico reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:2,5 o más a 5,5 o menos, se puede preparar una composición de ácido hialurónico que tiene excelentes propiedades (tales como viscosidad, fuerza de extrusión, viscoelasticidad).

Ejemplo 3. Evaluación de propiedades de la composición del ácido hialurónico según el contenido de ácido hialurónico no reticulado.

20 (1) Preparación de una composición de ácido hialurónico (Ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y 1-11 a 1-13)

Se prepararon composiciones de ácido hialurónico usando primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y ácido hialurónico no reticulado en contenidos (g) y relaciones de contenido como se muestran en la siguiente Tabla 7.

5 [Tabla 7]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado		Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado		Ácido hialurónico no reticulado	
	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido	Contenido	Relación de contenido
Ejemplo de preparación 1-6	10	1	30	3	2	0,2
Ejemplo de preparación 1-7	10	1	30	3	4	0,4
Ejemplo de preparación 1-11	10	1	30	3	6	0,6
Ejemplo de preparación 1-12	10	1	30	3	8	0,8
Ejemplo de preparación 1-13	10	1	30	3	10	1,0

(2) Medición de propiedades

10 Los resultados de las mediciones de viscosidad, fuerza de extrusión y viscoelasticidad de cada una de las composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y de 1-11 a 1-13 se muestran en las siguientes Tablas 8 y 9.

[Tabla 8]

15

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Viscosidad (cP)	Fuerza de extrusión (N)
Ejemplo de preparación 1-6	1	3	0,2	80203	60,04
Ejemplo de preparación 1-7	1	3	0,4	73941	44,19
Ejemplo de preparación 1-11	1	3	0,6	68638	45,20
Ejemplo de preparación 1-12	1	3	0,8	65651	37,97
Ejemplo de preparación 1-13	1	3	1,0	68793	32,28

20 Como se muestra en la Tabla 8, las viscosidades de las composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y de 1-11 a 1-13 satisfacían el intervalo de viscosidad de 65.000 a 95.000 cP según la presente invención. En particular, las composiciones que incluyen ácido hialurónico no reticulado en proporciones en peso de 0,2 o 0,4 exhibieron viscosidades de 73.000 a 82.000 cP, que son muy apropiadas para un relleno para inyección dérmica.

[Tabla 9]

	Primera partícula de ácido hialurónico reticulado	Segunda partícula de ácido hialurónico reticulado	Ácido hialurónico no reticulado	Elasticidad	G' (Pa)	G'' (Pa)	Ángulo de fase
Ejemplo de preparación 1-6	1	3	0,2	88,84	920,30	115,60	7,16
Ejemplo de preparación 1-7	1	3	0,4	87,31	871,10	126,60	8,27

Ejemplo de preparación 1-11	1	3	0,6	83,96	677,70	129,50	10,82
Ejemplo de preparación 1-12	1	3	0,8	82,80	695,20	144,40	11,73
Ejemplo de preparación 1-13	1	3	1,0	81,74	587,60	131,30	12,59

Además, como se muestra en la Tabla 9, las composiciones de ácido hialurónico según los ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y de 1-11 a 1-13 exhibieron elasticidades de 81 a 92 y ángulos de fase de 5 a 13, y ambas satisfacen los rangos según la presente invención. En particular, las composiciones que incluyen ácido hialurónico no reticulado en proporciones en peso de 0,2 o 0,4 exhibieron elasticidades de 85 a 90 y ángulos de fase de 5 a 10, lo que indica que tienen una viscoelasticidad muy apropiada para un relleno para inyección dérmica.

Es decir, cuando el primer ácido hialurónico reticulado y el segundo ácido hialurónico reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:2,5 o más a 3,5 o menos, y el primer ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se incluyen incluida en una proporción en peso de 1:0,1 o más a menos de 0,5, una composición es apropiada para su uso para inyección dérmica.

Ejemplo 4. Prueba de desviación de la fuerza de extrusión

Para los Ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y de 1-11 a 1-13, se midió la fuerza de extrusión a lo largo del tiempo.

Los resultados de la medición se representaron en un gráfico como se muestra en las FIGS. 1 a 5.

Las FIGS. 1 a 5 son gráficos que ilustran las desviaciones de la fuerza de extrusión de composiciones de ácido hialurónico según los Ejemplos de preparación 1-6, 1-7 y de 1-11 a 1-13. Se puede confirmar que cuando se incluyeron todas de las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado, la fuerza de extrusión fue de aproximadamente 10 N, y se puede inyectar una composición de relleno uniformemente sin una gran desviación de la fuerza de extrusión.

Además, se puede confirmar que a medida que aumenta el contenido de ácido hialurónico no reticulado, la desviación de la fuerza de extrusión se vuelve menor.

Una composición para inyección dérmica según la presente invención satisface las condiciones de viscosidad, fuerza de extrusión y viscoelasticidad para inyección dérmica, y una desviación de la fuerza de extrusión es baja de modo que el usuario no siente fatiga cuando la composición se inyecta en la piel del mismo.

Además, la composición es excelente en viscoelasticidad y capacidad de restauración de tejido, se mantiene durante un largo período de tiempo, permite una recuperación rápida porque el grado de hinchazón inicial es bajo y también es excelente en seguridad y estabilidad en el cuerpo.

REIVINDICACIONES

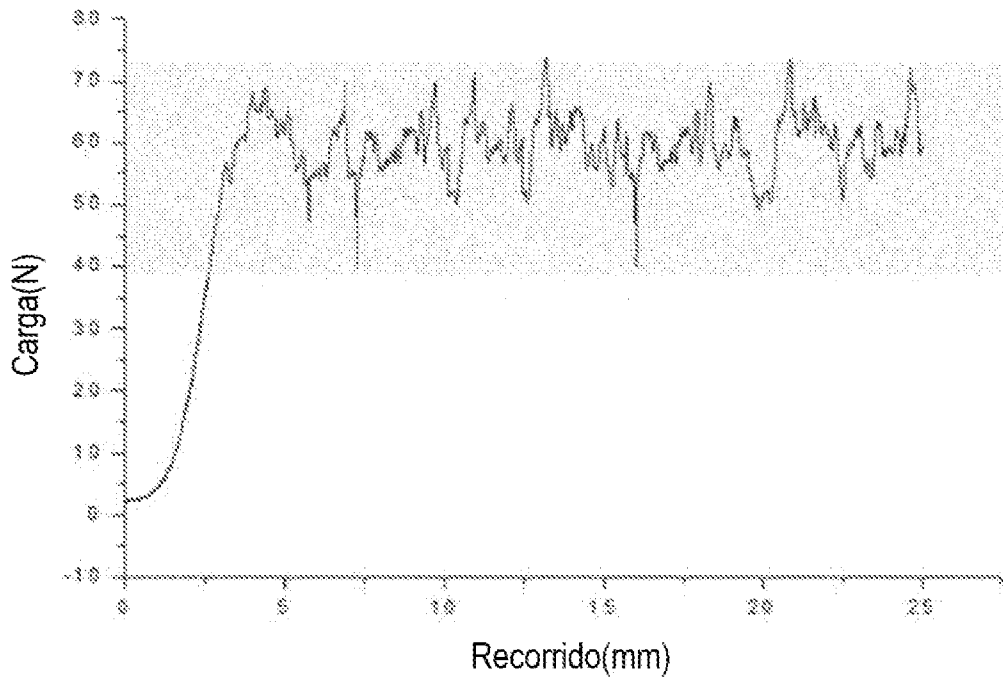
1. Una composición para inyección dérmica, que comprende primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, segundas partículas de ácido hialurónico reticulado que tienen diferentes diámetros de partículas que las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, y ácido hialurónico no reticulado, obtenida mezclando las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado, donde las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado están incluidas en una relación en peso de 1:2,5 o más a 5,5 o menos, las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:0,1 o más a 1,2 o menos, las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado tienen un diámetro de partícula medio de 10 a 250 μm , las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado tienen un diámetro de partícula medio de 1.500 a 3.000 μm y el diámetro promedio de partícula es D50 basado en volumen, medido usando un analizador de tamaño de partícula y agua como solvente dispersante.
2. La composición de la reivindicación 1, donde las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:2,5 o más a 3,5 o menos, y las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se incluyen en una relación en peso de 1:0,1 o más a menos de 0,5.
3. La composición de la reivindicación 1, donde la primera partícula de ácido hialurónico reticulado, la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado o el ácido hialurónico no reticulado tiene un peso molecular de 1.000.000 a 1.500.000 Da.
4. La composición de la reivindicación 1, donde la primera partícula de ácido hialurónico reticulado o la segunda partícula de ácido hialurónico reticulado tiene un grado de reticulación de 10 a 20 %mol.
5. La composición de la reivindicación 1, donde las primeras partículas de ácido hialurónico reticulado, las segundas partículas de ácido hialurónico reticulado y el ácido hialurónico no reticulado se incluyen de 1 a 10 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición total.
6. La composición de la reivindicación 1, que comprende además factor de crecimiento epidérmico (EGF).
7. La composición de la reivindicación 6, donde el factor de crecimiento epidérmico (EGF) está incluido en una proporción de 0,0001 a 0,002 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición total.
8. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un componente anestésico.
9. La composición de la reivindicación 8, donde el componente anestésico está incluido de 0,1 a 1 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición.
10. La composición de la reivindicación 1, donde la composición para inyección dérmica tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:
 - (a) sin burbujas en apariencia, incolora y transparente,
 - (b) un pH de 7 ± 1 ,
 - (c) una viscosidad de 65.000 a 95.000 mPa·s (cP) medida según el método definido en el ejemplo de referencia de la descripción;
 - (e) una fuerza de extrusión de 70 N o menos, medida según el método definido en el ejemplo de referencia de la descripción;
 - (f) una elasticidad del 81 al 92%, medida según el método definido en el ejemplo de referencia de la descripción; y
 - (g) un ángulo de fase de 5 a 15°, medido según el método definido en el ejemplo de referencia de la descripción.
11. La composición de la reivindicación 10, donde la composición para inyección dérmica tiene una viscosidad de 73.000 a 82.000 mPa·s (cP).
12. La composición de la reivindicación 10, donde la composición para inyección dérmica tiene una fuerza de extrusión de 65 N o menos.

ES 2 992 541 T3

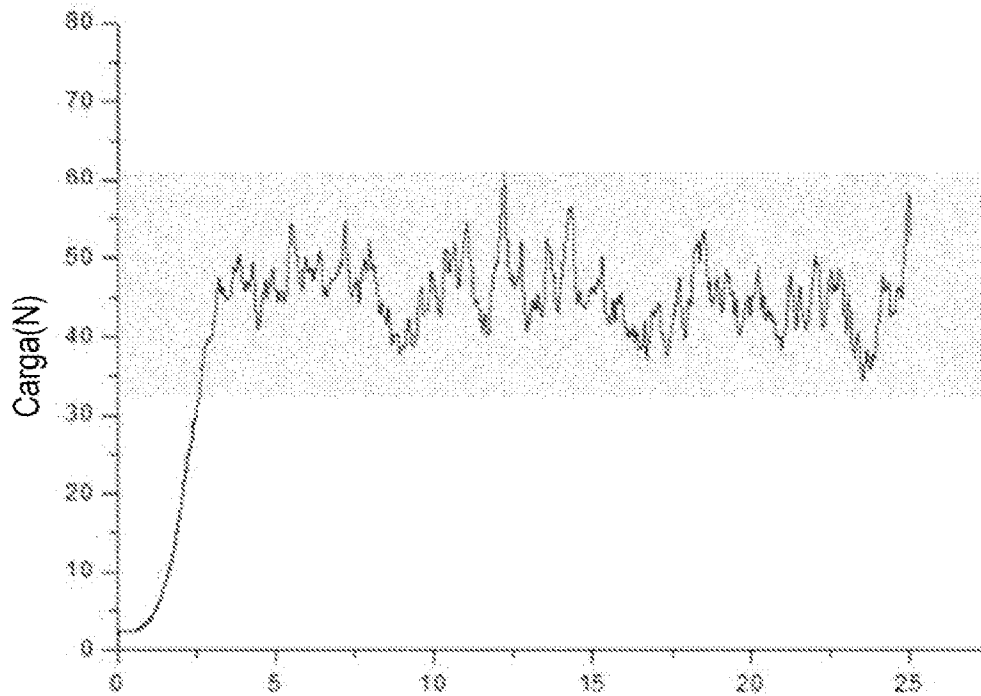
13. La composición de la reivindicación 10, donde la composición para inyección dérmica tiene una elasticidad del 85 al 90% y un ángulo de fase de 5 a 10°.

5 14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso en un método de restauración de tejido, que incluye la administración de la composición para inyección dérmica a un mamífero.

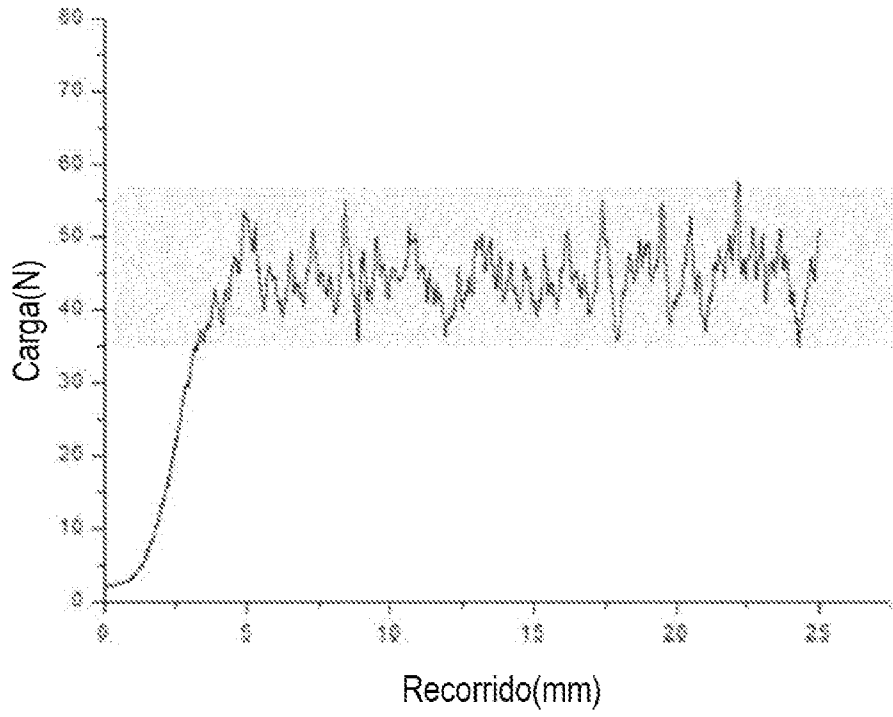
FIGS 1



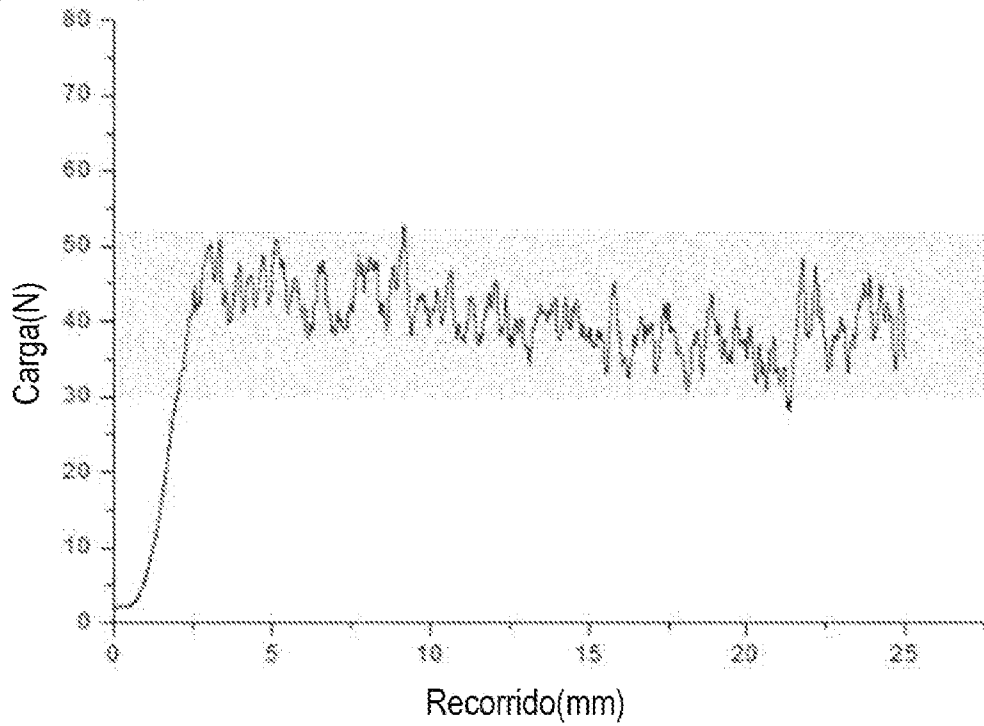
FIGS 2



FIGS 3



【 FIGS 4】



【 FIGS 5】

