

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 233**

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2019** **PCT/KR2019/008435**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2020** **WO20013580**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2019** **E 19834837 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 3804770**

54 Título: **Relleno de ácido hialurónico con alta capacidad de elevación y baja fuerza de inyección**

30 Prioridad:

10.07.2018 KR 20180080210

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2024

73 Titular/es:

LG CHEM, LTD. (100.0%)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu
Seoul 07336, KR

72 Inventor/es:

JANG, CHEOL;
KIM, JI SUN;
SO, JINEON;
LEE, CHANG HYUN;
LEE, CHUNG;
REE, HWAYOUN;
JUNG, HYUN TAE y
KIM, GOO YOUN

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 974 233 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

Relleno de ácido hialurónico con alta capacidad de elevación y baja fuerza de inyección

5 [CAMPO TÉCNICO]

[Referencia cruzada con solicitud(es) relacionada(s)]

10 La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad en base a la solicitud de patente coreana No. 10-2018-0080210, depositada el 10 de julio de 2018.

15 La presente invención se refiere a un relleno de ácido hialurónico, y más específicamente, se refiere a un relleno de ácido hialurónico, que tiene propiedades de rellenos de ácido hialurónico (HA) monofásicos y rellenos de ácido hialurónico bifásicos simultáneamente y, por lo tanto, es inyectable a una fuerza de inyección baja con excelente capacidad de elevación, y un procedimiento para preparar el mismo.

[ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA]

20 El tejido de la piel humana mantiene su estructura mediante una matriz extracelular que incluye proteínas tales como colágeno, elastina y similares y glicosaminoglicanos, pero, cuando se producen defectos de tejidos blandos debido a un choque externo, enfermedades o envejecimiento, etc., la mejora de tejidos, tal como la mejora de tejidos blandos, es algo a lo que se recurre con fines médicos y cosméticos. Esta mejora se realiza quirúrgicamente a través de cirugía plástica, o se restaura y corrige la forma de manera no quirúrgica mediante la inyección de tejido biológico o productos químicos poliméricos sintéticos en el área con el objeto de aumentar y expandir el volumen de tejido blando. A

25 continuación, una sustancia, que es un componente similar al tejido de la piel y se inserta en un sitio específico para expandir los tejidos blandos y de ese modo expandir el volumen de las mejillas, los labios, los senos, las caderas, etc. cosméticamente, lo que se utiliza para corregir arrugas o un contorno a través de la reducción de arrugas finas y arrugas profundas de la piel, se denomina material de aumento de tejidos blandos, y generalmente se denomina relleno dérmico. El relleno dérmico de primera generación desarrollado principalmente en relación con este relleno

30 incluye productos como Zyderm y Zyplast preparados mediante la extracción de proteínas animales derivadas de animales, es decir, vacas o cerdos, etc., y Cosmoderm o Cosmoplast, con el uso de colágeno humano, y similares, pero rara vez se han operado recientemente debido a la corta duración del efecto y la inconveniencia de realizar una prueba de sensibilización cutánea un mes antes del procedimiento.

35 El relleno de segunda generación es un relleno de ácido hialurónico (en lo sucesivo, también denominado "HA") que tiene una duración del efecto más largo que el relleno de colágeno y consiste en polisacáridos similares a los componentes humanos, N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico y, por lo tanto, tiene menos efectos secundarios, es fácil de procesar y eliminar, y es posible mantener la humedad, el volumen y la elasticidad de la piel atrayendo agua, por lo que presenta ventajas adecuadas como relleno para la piel.

40 Sin embargo, el ácido hialurónico en sí muestra una vida media corta de solo unas pocas horas en el cuerpo humano y, por consiguiente, existe una limitación en la aplicación, por lo que se realizaron investigaciones a fin de aumentar la vida media (persistencia interna) a través de la reticulación. Por ejemplo, la patente estadounidense No. 4,582,865 describe un derivado de ácido hialurónico reticulado usando divinilsulfona (DVS) como agente de reticulación, y su

45 forma de hidrogel se comercializó bajo el nombre comercial Hyalfrom®, y la patente estadounidense No. 5.827.937 describe un procedimiento para preparar un producto reticulado derivado de ácido hialurónico usando un compuesto epoxi multifuncional como agente de reticulación, y entre ellos, Restylane®, una forma de hidrógeno de un producto reticulado de ácido hialurónico preparado mediante el uso de 1,4-butanodiol diglicidil éter (BDDE) como agente de reticulación obtuvo la aprobación de la FDA de los EE. UU. y está disponible en todo el mundo como relleno para la

50 mejora del tejido.

Dicho relleno de ácido hialurónico reticulado incluye un relleno hecho de una sola fase (relleno de HA monofásico) y un relleno hecho de doble fase (relleno de HA bifásico). El relleno de ácido hialurónico monofásico se prepara mediante el uso de un hidrogel homogéneo de tipo líquido que comprende un ácido hialurónico reticulado y, por consiguiente,

55 generalmente tiene baja elasticidad y alta cohesividad. En consecuencia, cuando el relleno de ácido hialurónico monofásico se inyecta en la piel, es poco probable que se desvíe del sitio inyectado, aunque existen problemas porque la forma inyectada no se mantiene durante mucho tiempo y el período de retención de la forma (forma) es de solo de alrededor de 2 meses después del procedimiento.

60 El relleno de ácido hialurónico bifásico se prepara mezclando partículas de ácido hialurónico reticuladas solas o con ácido hialurónico no reticulado cerca del líquido (ácido hialurónico no reticulado (HA lineal) y, por lo tanto, generalmente tiene una alta elasticidad y una baja cohesividad. En consecuencia, cuando se inyecta el relleno bifásico de HA, puede mantener su forma durante mucho tiempo, pero existe el problema de hay una alta posibilidad de que se desvíe del sitio donde se inyectó. Un ejemplo representativo del relleno bifásico de HA es el mencionado Restylane® (producto de Galderma).

65

Como tal, el relleno de HA monofásico y el relleno de HA bifásico tienen ventajas y desventajas, respectivamente, y de manera convencional, hay un ejemplo en el que los rellenos anteriores se mezclan para tener todas las propiedades del relleno de ácido hialurónico monofásico y el relleno de ácido hialurónico bifásico, pero en este caso, las ventajas del relleno de ácido hialurónico monofásico y el relleno de ácido hialurónico bifásico se reducen bastante en conjunto y, por lo tanto, no resulta adecuado su uso como relleno. Por consiguiente, existe la necesidad de un relleno que pueda mantener su forma durante mucho tiempo mientras tenga una baja posibilidad de desviarse del sitio inyectado.

Además, cuando las propiedades físicas de los rellenos son fuertes, existe el problema de que la capacidad de aumento de tejidos blandos mejora de ese modo, pero debido a las fuertes propiedades físicas de los rellenos durante un procedimiento, la fuerza de inyección aumenta y, por lo tanto, cuando un médico opera a un paciente, la inyección es difícil y también la fuerza de inyección es desigual y, por consiguiente, hay una dificultad para inyectar en una cantidad precisa.

El documento WO 2016/074794 describe un relleno dérmico inyectable de larga duración en forma de gel, que comprende ácido hialurónico reticulado y carboximetilcelulosa. El ácido hialurónico se reticula con BDDE con un grado de modificación, expresado como la relación de la suma de reticulantes de BDDE mono y doblemente unidos a la suma de unidades de disacárido de ácido hialurónico, del 0,5 % al 25 %. El relleno muestra una baja fuerza de extrusión y un alto módulo de elasticidad y una alta viscosidad dinámica que proporciona una alta capacidad de voluminización.

[DESCRIPCIÓN]

[PROBLEMA TÉCNICO]

Se sugiere que la presente invención resuelva los problemas anteriores, y un objeto de la presente invención es proporcionar un relleno que tenga una alta viscoelasticidad y adhesión como ventajas tanto de los rellenos de ácido hialurónico monofásicos como de los rellenos de ácido hialurónico bifásicos y, por lo tanto, que tenga una buena capacidad de elevación en el sitio inyectado y, por consiguiente, que tenga una baja posibilidad de desviarse del sitio inyectado y pueda mantener su forma durante mucho tiempo, con una baja fuerza de inyección y que, por consiguiente, pueda inyectarse de manera estable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar dicho relleno.

[SOLUCIÓN TÉCNICA]

La presente invención se define según las reivindicaciones. La presentación de cualquier "realización" o "ejemplo" que se describa en la descripción, pero que no se incluya en las reivindicaciones, se debe considerar únicamente con fines ilustrativos. La presente solicitud se ha inventado para resolver los problemas antes mencionados de la técnica anterior, y se descubrió que, cuando un ácido hialurónico cumple con condiciones tales como el peso molecular específico y el grado de reticulación, tiene propiedades reológicas de alta cohesividad de rellenos monofásicos y alta viscoelasticidad de rellenos bifásicos simultáneamente, y en consecuencia, muestra una alta capacidad de elevación, por lo que resulta fácil hacerlo en una forma deseada y se mantiene durante un período deseado cuando se inyecta en la piel, etc., y los componentes de relleno rara vez se mueven a otros sitios en un cuerpo, a la vez que la fuerza de inyección se reduce de manera excelente, lo que puede minimizar el dolor durante la inyección en pacientes, completando así la presente invención.

Por consiguiente, como un aspecto, la presente invención se refiere a un relleno de ácido hialurónico que muestra propiedades tanto de rellenos monofásicos como de rellenos bifásicos, teniendo así una alta capacidad de elevación y una baja fuerza de inyección, una jeringa precargada con el relleno, un biomaterial para el aumento de tejidos blandos que comprende el relleno, y un procedimiento antiarrugas que comprende inyectarlo en el tejido biológico.

El ácido hialurónico (en lo sucesivo, también denominado "HA") comprendido en el relleno de la presente invención es un biopolímero en el que las unidades de repetición que consisten en N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico están conectadas de manera lineal, y está presente en gran medida en el humor vítreo de los ojos, el líquido sinovial de la articulación, cresta de polla y similares, y se ha utilizado ampliamente para aparatos médicos y médicos tales como ayudas quirúrgicas oftálmicas, agentes de mejora de la función articular, materiales de administración de fármacos, gotas oculares, agentes antiarrugas o cosméticos, ya que tiene una excelente biocompatibilidad. Específicamente, el ácido hialurónico comprendido en el relleno de la presente invención puede hacer referencia a su sal además del ácido hialurónico. La sal del ácido hialurónico incluye, por ejemplo, sales inorgánicas tales como el ácido hialurónico de sodio, el ácido hialurónico de potasio, el ácido hialurónico de calcio, el ácido hialurónico de magnesio, el ácido hialurónico de zinc, el ácido hialurónico de cobalto y similares, y sales orgánicas tales como el ácido hialurónico de tetrabutyl amonio, y así sucesivamente, pero no se limitan a las mismas.

Según la invención reivindicada, el ácido hialurónico o su sal se reticula mediante un agente de reticulación adecuado.

El derivado de ácido hialurónico reticulado se prepara mediante la reticulación del ácido hialurónico anterior en sí o su sal utilizando un agente de reticulación. Para la reticulación, se utiliza un procedimiento que utiliza un agente de

reticulación en una solución acuosa alcalina. La solución acuosa alcalina incluye NaOH, Koh, preferentemente, una solución acuosa de NaOH, pero no se limita a la misma. A continuación, en el caso de una solución acuosa de NaOH, se puede usar a una concentración de 0,1 N a 0,5 N. El ácido hialurónico reticulado comprendido en la carga de la presente invención muestra altas propiedades reológicas (viscoelasticidad, cohesividad) y capacidad de elevación y muestra una baja fuerza de inyección, incluso si se usa un agente de reticulación a una baja concentración y en una pequeña cantidad.

El agente de reticulación es un compuesto que comprende dos o más grupos funcionales epoxi y puede variar y, como ejemplo preferible, incluye butanodiol diglicidil éter (1,4-butanodiol diglicidil éter: BDDE), éter diglicidílico de etilenglicol (EGDGE), éter diglicidílico de hexanodiol (éter diglicidílico de 1,6-hexanodiol), éter diglicidílico de propilenglicol, éter diglicidílico de polipropilenglicol, éter diglicidílico de politetrametilenglicol, éter diglicidílico de neopentilglicol, éter poliglicidílico de poliglicerol, éter poliglicidílico de diglicerol, éter poliglicidílico de glicerol, éter poliglicidílico de trimetilpropano, éter glicidílico de bisepoxipropoxi etileno (1,2-(bis(2,3-epoxipropoxi)etileno), éter poliglicidílico de pentaeritritol y éter poliglicidílico de sorbitol, y similares y, entre ellos, el éter glicidílico de 1,4-butanodiol basado en biepoído es particularmente preferible por su baja toxicidad.

En esta invención, el término "grado de modificación (MOD)" significa un grado de modificación del ácido hialurónico calculado mediante un valor numérico (n) que muestra la cantidad de moles del agente de reticulación (por ejemplo, BDDE) unido a la molécula de ácido hialurónico completa en relación con la cantidad de moles de N-acetil-D-glucosamina en la unidad del ácido hialurónico (N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) + ácido D-glucurónico), y se representa mediante la siguiente Ecuación 1.

[Ecuación 1]

$$\text{Grado de modificación} = \frac{\text{número total de moles de agente de reticulación}}{\text{número total de moles de N-acetil-D-glucosamina}}$$

En la presente invención, el relleno se caracteriza porque dicho grado de modificación muestra un intervalo de 0,01 a 0,07 (del 1 % al 7 %), preferentemente, un intervalo de 0,03 a 0,05 (3 % ~ 5 %), a través de la reticulación mediante el agente de reticulación anterior.

Además, en esta invención, el término "relación de reticulación (CrR)" significa la relación del número de moles del agente de reticulación reticulado con respecto al número de moles del agente de reticulación total, y se representa mediante la siguiente Ecuación 2.

[Ecuación 2]

$$\text{Relación de reticulación} = \frac{\text{número de moles de agente de reticulación reticulado}}{\text{número de moles de agente de reticulación total}}$$

En la presente invención, el relleno se caracteriza por mostrar un intervalo de 0,1 a 0,2, preferentemente de 0,14 a 0,17 a través de la reticulación. El relleno de ácido hialurónico según la presente invención tiene la característica de mostrar sinérgicamente propiedades de rellenos monofásicos y bifásicos al mismo tiempo por tener los intervalos de MOD y CrR anteriores.

En esta invención, el peso molecular del ácido hialurónico reticulado puede ser de 2.500.000 Da o más, preferentemente de 2.500.000 a 3.500.000 Da.

El término "elasticidad" utilizado en esta invención significa una propiedad como sólido cuando se aplica fuerza a un objeto, es decir, una propiedad de cambiar la forma cuando se aplica fuerza, pero volver a la forma original cuando se elimina la fuerza. Esta elasticidad está representada por el módulo de almacenamiento (G': módulo elástico), y su unidad es el pascal (Pa). Además, el término viscosidad utilizado en esta invención significa una propiedad como líquido, es decir, la cantidad que describe la resistencia de un fluido al flujo. Esta viscosidad puede estar representada por el módulo de pérdida (G'': módulo viscoso) y su unidad es el pascal (Pa).

El término cohesividad utilizado en esta invención es atracción (adhesión) que actúa entre las partículas de relleno, y puede hacer que las partículas de relleno se aglomeren entre sí. Cuanto mayor sea esta cohesividad, mayor será la fuerza que puede soportar el tejido en el que se inyecta el relleno. Comúnmente, la cohesividad se puede medir indirectamente mediante una prueba de compresión, y se mide como resistencia cuando se comprime a una cierta velocidad después de la carga en un reómetro, y su unidad es gf (fuerza gramo).

Además, el término capacidad de elevación, como se utiliza en esta invención es una capacidad para extender o restaurar el sitio inyectado, que se puede representar como el producto del módulo elástico de almacenamiento y la resistencia durante la compresión, y una alta capacidad de elevación significa una excelente capacidad de restauración de tejido y menos migración de rellenos después de la inyección. En general, cuando la capacidad de elevación es alta, las propiedades físicas de los rellenos son fuertes y, por consiguiente, muestra una propiedad de alta fuerza de inyección.

El término fuerza de inyección utilizado en esta invención representa la fuerza requerida durante la inyección de relleno.

Generalmente, el relleno de ácido hialurónico en una forma monofásica muestra una forma de gel con cohesividad (gel cohesivo) y, por lo tanto, tiene baja elasticidad, pero alta cohesividad y, por consiguiente, exhibe una alta fuerza de inyección. Los ejemplos incluyen Belotero® de Merz y Stylage® de Vivavy. Además, el relleno de ácido hialurónico en una forma bifásica muestra una forma de partícula y, por lo tanto, tiene una característica de alta elasticidad y baja cohesividad y, para exhibir una elasticidad tan alta, el diámetro de partícula se hace grande. El ejemplo incluye Resyrane® de Garderma. Sin embargo, dicho relleno de ácido hialurónico bifásico requiere una fuerza grande cuando pasa a través de una aguja con un diámetro de partícula grande, lo que resulta en una fuerza de inyección alta.

Sin embargo, el relleno de ácido hialurónico según la presente invención se caracteriza por tener una baja fuerza de inyección con una alta capacidad de elevación, por tener una alta elasticidad y cohesividad y, en consecuencia, por tener propiedades de rellenos monofásicos y propiedades de rellenos bifásicos simultáneamente. El relleno de ácido hialurónico según la presente invención muestra la capacidad de elevación de 12.000 a 44.000 Pa*gf, cuando se mide mediante un reómetro, y muestra la fuerza de inyección de 15 a 25 N, cuando se mide llenándola en una jeringa de vidrio de 1 ml de Schott Company y usando una aguja de 29G 1/2" de Terumo Company.

Además, una partícula de ácido hialurónico, preferentemente, una partícula de ácido hialurónico reticulada, en el relleno de ácido hialurónico según la presente invención, puede mostrar diversas formas, pero preferentemente puede tener forma de esfera. Además, el diámetro medio de esta partícula puede ser de 300 a 400 µm. Cuando tiene un intervalo de diámetro de partícula tan específico, puede tener una alta capacidad de elevación debido a sus excelentes propiedades reológicas y también mostrar una baja fuerza de inyección.

En un aspecto preferible, el relleno de ácido hialurónico según la presente invención puede comprender un ácido hialurónico del 1 al 3 % en peso en base al peso total del relleno. Además, el relleno de ácido hialurónico según la presente invención puede comprender además agua, un anestésico o una combinación de los mismos, además del ácido hialurónico.

El anestésico comprende uno o más tipos de anestésicos, preferentemente, anestésicos locales, conocidos en la técnica, y la concentración de uno o más anestésicos es una cantidad eficaz para aliviar los síntomas que se experimentarán al inyectar una composición. El ejemplo del anestésico puede seleccionarse del grupo que consiste en ambucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, benzocaína, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina, butoxicaína, carticaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometilcaína, dibucaína, dimetilsoquina, dimetocaína, diperodon, diciclonina, ecgonidina, ecgonina, cloruro de etilo, etidocaína, beta-eucaína, euprocina, fenalcomina, formocaína, hexilcaína, hidroxitetracaína, p-aminobenzoato de isobutilo, mesilato de leucinocaína, levoxadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, cloruro de metilo, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicina, fenacaína, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, ropivacaína, alcohol salicílico, tetracaína, tolicaína, trimecaína, zolamina y sales de las mismas. En una realización, el anestésico puede ser lidocaína, por ejemplo, una forma de clorhidrato de lidocaína.

Para el relleno de ácido hialurónico según la presente invención, la concentración del anestésico comprendido en el relleno puede ser de alrededor del 0,1 % en peso a alrededor del 1,0 % en peso en función del peso total del relleno, por ejemplo, de alrededor del 0,2 % en peso a alrededor del 0,5 % en peso de la composición. Preferentemente, puede ser del 0,3 % en peso.

La concentración del anestésico en el relleno descrito en esta invención puede ser terapéuticamente eficaz, y esto significa una concentración que no es perjudicial para un paciente y es adecuada para proporcionar ventajas en un aspecto de conveniencia de los procedimientos y cumplimiento de los pacientes.

Además, el relleno según la presente invención puede comprender además una solución amortiguadora, y la solución amortiguadora puede usar cualquier cosa que se utilice para la preparación de hidrogeles de ácido hialurónico sin limitación. Un ejemplo preferible de la solución amortiguadora puede ser una solución amortiguadora que comprende uno o más tipos seleccionados del grupo que consiste en ácido cítrico, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, ácido acético, ácido dietilbarbitúrico, acetato de sodio, TAPS (ácido tris(hidroximetil)metilamino)propanosulfónico), Bicina (ácido 2-bis(2-hidroxi)etil)amino)acético), Tris (tris(hidroximetil)amino metano), Tricina (N-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)glicina), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico), TES (ácido 2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]metanosulfónico) y PIPES

(ácido piperazina-N,N' -bis(2-etanosulfónico), pero no se limita a los mismos. El contenido de los componentes anteriores comprendidos en la solución amortiguadora se puede ajustar de manera adecuada, pero preferentemente pueden estar comprendidos a una concentración de 0,3 a 2,0 g/L en función de la solución amortiguadora.

Además, el relleno según la presente invención puede comprender además un agente isotónico, y este agente isotónico se puede usar sin limitación, siempre que se use para la preparación de hidrogeles de ácido hialurónico. Como agente isotónico preferible, se puede usar cloruro de sodio, pero no se limita al mismo. El contenido del agente isotónico se puede ajustar adecuadamente si es necesario y, por ejemplo, puede estar comprendido en una cantidad de 7,0 a 9,0 g/L en función de la solución amortiguadora, pero no se limita a esto.

En un ejemplo según la presente invención, se usó una solución amortiguadora que comprende cloruro de sodio, monohidrogenofosfato de sodio y dihidrogenofosfato de sodio en agua de inyección.

Como un aspecto adicional, la composición según la presente invención puede comprender además componentes aceptables que pueden estar comprendidos en la preparación de un relleno, además de los componentes anteriores.

Además, se caracteriza porque rara vez se comprende un agente de reticulación residual en el relleno de ácido hialurónico que tenga una alta viscoelasticidad y cohesividad de la presente invención, y el agente de reticulación residual es preferentemente de 0,5 ppm o menos, que es un límite de detección.

Este relleno de ácido hialurónico que tiene una alta viscoelasticidad y cohesividad según la presente invención se puede usar de manera muy útil con un propósito cosmético o terapéutico, debido a la presente propiedad elástica y cohesividad que lo distinguen. Como ejemplo específico, este relleno de ácido hialurónico se puede usar para rellenar tejido biológico, como antiarrugas, rellenando arrugas, remodelando la cara o restaurando o aumentando el volumen de tejidos blandos como labios, nariz, caderas, mejillas o senos, y similares, como biomaterial para el aumento de tejidos blandos. El relleno de ácido hialurónico se puede administrar en una forma de administración adecuada para dichos usos, y preferentemente, puede ser una inyección.

Como otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del relleno de ácido hialurónico anterior que tiene alta viscoelasticidad y cohesividad, que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar hidrogeles de ácido hialurónico reticulados mediante la adición de un ácido hialurónico o su sal, un agente de reticulación a una solución acuosa alcalina y agitar y, a continuación, hacer reaccionar;
- (b) cortar los hidrogeles de ácido hialurónico preparados en la etapa (a);
- (c) preparar una solución amortiguadora;
- (d) lavar e hinchar los hidrogeles de ácido hialurónico cortados en la etapa (b) utilizando la solución amortiguadora preparada en la etapa (c);
- (e) moler los hidrogeles de ácido hialurónico lavados e hinchados en la etapa (d); y
- (f) llenar los hidrogeles preparados en la etapa (e) en una jeringa y, a continuación, esterilizar.

La etapa (a) es una etapa de preparación de hidrogeles de ácido hialurónico reticulados mediante la reacción de reticulación de un ácido hialurónico o su sal en una solución acuosa alcalina usando un agente de reticulación, y como los asuntos relacionados con el ácido hialurónico o su sal, agente de reticulación e hidrogel de ácido hialurónico reticulado, lo mismo se aplica a los mencionados en el relleno de ácido hialurónico. La solución acuosa alcalina puede usar cualquier cosa conocida como una solución acuosa alcalina adecuada para la preparación de hidrogeles de ácido hialurónico, de modo no limitante y, por ejemplo, puede ser NaOH, KOH, NaHCO₃, LiOH o una combinación de los mismos, y preferentemente, puede ser NaOH. La concentración de esta solución acuosa alcalina puede ser de 0,1 a 0,5 N, pero no se limita a esto. Además, la concentración del ácido hialurónico o su sal es una relación en peso del ácido hialurónico o su sal en función del peso total de la mezcla del ácido hialurónico o su sal y la solución acuosa alcalina, y puede ser del 10 al 25 % en peso, y la concentración del agente de reticulación es del 1 al 10 % molar en función de la unidad del ácido hialurónico añadido o su sal de 1 mol. Cuando la concentración del agente de reticulación se utiliza a una concentración alta en el intervalo anterior, se obtiene una carga con una elasticidad excesivamente alta, y cuando la concentración es inferior al intervalo anterior, la elasticidad es excesivamente baja y, por lo tanto, no es posible exhibir una viscoelasticidad adecuada. Específicamente, la etapa (a) se puede realizar mezclando y agitando un ácido hialurónico o su sal, un agente de reticulación y una solución acuosa alcalina para mezclar homogéneamente. Esto se puede realizar a una temperatura durante la reticulación que es una temperatura ambiente o más, preferentemente en un intervalo de temperatura de 25 a 40 °C, durante 15 a 22 horas.

El procedimiento de corte puede utilizar varios procedimientos de corte conocidos de hidrogeles de ácido hialurónico. En un ejemplo, el gel reticulado preparado después de la reacción se obtiene en forma de torta, y se puede dividir en forma de media luna usando un cortador tal como un cortador de paja y similares, y por ejemplo, se puede dividir en seis. A continuación, el procedimiento de corte se puede realizar haciendo pasar a través (preferentemente 2 veces o más) el gel dividido como anteriormente utilizando un cortador de crudo que tiene intervalos constantes de cuchillas.

La etapa (c) es una etapa de preparación de una solución amortiguadora utilizada para lavar e hinchar los hidrogeles de ácido hialurónico reticulados cortados en la etapa (b), y la solución amortiguadora se puede preparar mediante

procedimientos de preparación conocidos de una solución amortiguadora. Además, la solución amortiguadora puede comprender adicionalmente un anestésico. En una realización específica de la presente invención, la solución amortiguadora se preparó disolviendo monohidrogenofosfato de sodio hidratos, dihidrogenofosfato de sodio hidratos, cloruro de sodio y clorhidrato de lidocaína en un tanque amortiguador lleno de agua de inyección. La solución amortiguadora se puede usar de modo no limitante, siempre y cuando se use para la preparación de hidrogeles de ácido hialurónico. El ejemplo de esta solución amortiguadora preferible puede ser una solución amortiguadora que comprende uno o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido cítrico, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, ácido acético, ácido dietilbarbitúrico, acetato de sodio, TAPS (ácido tris(hidroximetil)metilamino)propanosulfónico), Bicina (ácido 2-bis(2-hidroxietil)ami-no)acético), Tris (tris(hidroximetil)amino metano), Tricina (N-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil) glicina), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico), TES (ácido 2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il] amino]metanosulfónico) y PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), pero no se limita a los mismos.

La etapa (d) es una etapa de lavado e hinchazón de los hidrogeles de ácido hialurónico reticulados cortados en la etapa (b) con la solución amortiguadora preparada en la etapa (c), y esta etapa (d) se puede repetir una o dos veces o más. Al completar el lavado y la hinchazón, se puede eliminar la solución de lavado.

La etapa (e) es una etapa de molienda de los hidrogeles lavados e hinchados, y esta molienda se puede realizar mediante diversos procedimientos de molienda, pero preferentemente, puede ser molienda por extrusión.

Como aspecto adicional, después de la etapa (e), el hidrogel preparado puede estar bajo un procedimiento tal como una esterilización y/o desgasificación y similares, y se puede llenar cuantitativamente, sellar y esterilizar en un recipiente adecuado, por ejemplo, una jeringa.

[EFECTOS VENTAJOSOS]

El relleno según la presente invención no solo tiene una baja posibilidad de desviarse de los sitios inyectados y puede mantener su forma durante mucho tiempo, debido a que muestra una alta capacidad de elevación, sino que también puede minimizar los problemas que pueden causarse al inyectar un relleno, por ejemplo, la dificultad durante la operación de los médicos debido a una alta fuerza de inyección o dolor de los pacientes, al exhibir una baja fuerza de inyección diferente de los rellenos convencionales que tienen una alta capacidad de elevación y, por lo tanto, puede ser útil como relleno para restaurar tejidos blandos como mejillas, labios, senos, caderas y similares, o expansión de volumen, antiarrugas a través de la reducción de arrugas finas y arrugas profundas de la piel, o corrección de contorno.

[DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES]

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle a través de ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos pretenden ilustrar la presente invención a modo de ejemplo, y el alcance de la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación del relleno de ácido hialurónico según la presente invención

Para la preparación del relleno de ácido hialurónico según la presente invención, se llevó a cabo el siguiente procedimiento.

Se pesaron ácido hialurónico de sodio, hidróxido de sodio y BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), que tenían un peso molecular de 2,5 MDa a 3,5 MDa. La concentración de ácido hialurónico de sodio durante la reacción fue del 15 % en peso, y el % en moles de BDDE fue del 4 % en moles en función de la unidad del ácido hialurónico de sodio añadido (a saber, N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico) de 1 mol. Por separado, se preparó una solución acuosa de hidróxido de sodio a una concentración de 0,25 N y se filtró. El ácido hialurónico de sodio pesado, la solución acuosa de hidróxido de sodio 0,25 N y el BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter) se añadieron a un recipiente mezclador y se mezclaron homogéneamente, y este recipiente mezclador se puso en un baño de agua a temperatura constante y la reacción de reticulación se completó a una temperatura de 30 °C durante la noche. A continuación, los hidrogeles de ácido hialurónico reticulados en los que se completó la reacción se molieron de forma preliminar. Por otro lado, se preparó una solución amortiguadora disolviendo sales y un anestésico en un tanque amortiguador lleno de agua de inyección a concentraciones de hidratos de monohidrogenofosfato de sodio (12 hidratos) en 1,26 g/L, hidratos de dihidrogenofosfato de sodio (monohidratos) en 0,46 g/L, cloruro de sodio en 7 g/L y clorhidrato de lidocaína en 3 g/L.

Una parte de la solución amortiguadora se consideró como la solución amortiguadora primaria y se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm, y el gel de ácido hialurónico cortado de forma preliminar preparado anteriormente se transfirió al tanque de lavado lleno con la solución amortiguadora primaria y, a continuación, se agitó para lavar e hinchar principalmente el gel de ácido hialurónico y, después, cuando se completó la hinchazón, se eliminó la solución de lavado. A continuación, la solución amortiguadora secundaria se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm, y a continuación se agitó para lavar e hinchar de manera secundaria el gel de ácido hialurónico. Cuando se completó el lavado y la hinchazón, se eliminó la solución de lavado. A continuación, la solución amortiguadora terciaria 40 L se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm y, a continuación, se

agitó para lavar de manera terciaria e hinchar el gel de ácido hialurónico. La solución de lavado se eliminó tan pronto como se completó el lavado y la hinchazón.

Después de completar el lavado terciario y la hinchazón, se confirmó si el pH de la solución de lavado estaba en el intervalo neutro, y después de moler el gel de ácido hialurónico en el que se completó el lavado y la hinchazón, se transfirió a un tanque extrusor y se pesó, y para alcanzar un peso deseado del peso del gel, se añadió la solución amortiguadora para corregir el contenido primario. Cuando se completó la corrección del contenido primario, el gel de ácido hialurónico se extruyó y molió en el tanque extrusor. A continuación, el gel de ácido hialurónico molido se transfirió a un tanque estéril y se homogeneizó y, a continuación, se midió el contenido y se añadió la solución amortiguadora para realizar la corrección del contenido secundario. El gel de ácido hialurónico en el que se completó la corrección del contenido se trató térmicamente a una temperatura de 121 °C o más, durante 1 minuto o más, y el gel de ácido hialurónico antes del llenado se descomprimió mientras se agitaba para llevar a cabo la desaturación. A continuación, el gel de ácido hialurónico en una cantidad fija de llenado se aspiró/llenó en cada jeringa y al mismo tiempo, se tapó con un tapón de goma. Las jeringas llenas se esterilizaron con vapor en un esterilizador final a una temperatura de 121 °C o más durante 8 minutos o más.

Ejemplo 2: Preparación del relleno de ácido hialurónico según la presente invención

Para la preparación del relleno de ácido hialurónico según la presente invención, se llevó a cabo el siguiente procedimiento.

Se pesaron ácido hialurónico de sodio, hidróxido de sodio y BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter), que tenían un peso molecular de 2,5 MDa a 3,5 MDa. La concentración de ácido hialurónico de sodio durante la reacción fue del 16 % en peso, y el % en moles de BDDE fue del 4 % en moles en función de la unidad del ácido hialurónico de sodio añadido (a saber, N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico) de 1 mol. Por separado, se preparó una solución acuosa de hidróxido de sodio a una concentración de 0,25 N y se filtró. El ácido hialurónico de sodio pesado, la solución acuosa de hidróxido de sodio 0,25N y el BDDE (1,4-butanodiol diglicidil éter) se añadieron a un recipiente mezclador y se mezclaron homogéneamente, y este recipiente mezclador se puso en un baño de agua a temperatura constante y la reacción de reticulación se completó a una temperatura de 30 °C durante la noche. A continuación, los hidrogeles de ácido hialurónico reticulados en los que se completó la reacción se cortaron en forma preliminar. Por otro lado, se preparó una solución amortiguadora disolviendo sales y un anestésico en un tanque amortiguador lleno de agua de inyección a concentraciones de hidratos de monohidrogenofosfato de sodio (12 hidratos) en 1,26 g/L, hidratos de dihidrogenofosfato de sodio (monohidratos) en 0,46 g/L, cloruro de sodio en 7 g/L y clorhidrato de lidocaína en 3 g/L.

Una parte de la solución amortiguadora se consideró como la solución amortiguadora primaria y se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm, y el gel de ácido hialurónico cortado de forma preliminar preparado anteriormente se transfirió al tanque de lavado lleno con la solución amortiguadora primaria y, a continuación, se agitó para lavar e hinchar principalmente el gel de ácido hialurónico y, después, cuando se completó la hinchazón, se eliminó la solución de lavado. A continuación, la solución amortiguadora secundaria se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm y, a continuación, se agitó para lavar e hinchar de manera secundaria el gel de ácido hialurónico. Cuando se completó el lavado y la hinchazón, se eliminó la solución de lavado. A continuación, la solución amortiguadora terciaria se transfirió a un tanque de lavado a través de un filtro de 0,22 µm y, a continuación, se agitó para lavar de manera terciaria e hinchar el gel de ácido hialurónico. La solución de lavado se eliminó tan pronto como se completó el lavado y la hinchazón.

Después de completar el lavado terciario y la hinchazón, se confirmó si el pH de la solución de lavado estaba en el intervalo neutro, y después de cortar el gel de ácido hialurónico en el que se completó el lavado y la hinchazón, se transfirió a un tanque extrusor y se pesó, y para alcanzar un peso deseado del peso del gel, se añadió la solución amortiguadora para corregir el contenido primario. Cuando se completó la corrección del contenido primario, el gel de ácido hialurónico se extruyó y molió en el tanque de la extrusora. A continuación, el gel de ácido hialurónico molido se transfirió a un tanque estéril y se homogeneizó y, a continuación, se midió el contenido y se añadió la solución amortiguadora para realizar la corrección del contenido secundario. El gel de ácido hialurónico en el que se completó la corrección del contenido se trató térmicamente a una temperatura de 121 °C o más, durante 1 minuto o más, y el gel de ácido hialurónico antes del llenado, se descomprimió mientras se agitaba para realizar la desgasificación. A continuación, se llenó cada jeringa con el gel de ácido hialurónico en una cantidad fija de relleno y, al mismo tiempo, se tapó con un tapón de goma. Las jeringas llenas se esterilizaron con vapor en un esterilizador final a una temperatura de 121 °C o más durante 10 minutos o más.

Ejemplo experimental 1: Investigación de las propiedades de viscoelasticidad del relleno de ácido hialurónico preparado mediante la presente invención

Para la investigación de las propiedades reológicas de los Ejemplos 1 y 2 preparados, el análisis se realizó usando un reómetro. Para la comparación con la carga de la presente invención, también se analizaron y compararon las propiedades de viscoelasticidad de las preparaciones de carga comercialmente disponibles. Las preparaciones de relleno disponibles comercialmente como ejemplos comparativos y condiciones de análisis fueron las siguientes.

<Ejemplos comparativos>

- Ejemplo comparativo 1: Belotero Intense con lidocaína
- Ejemplo comparativo 2: Teosyal PureSense Ultradeep con lidocaína
- Ejemplo comparativo 3: Teosyal PureSense Ultimate con lidocaína
- Ejemplo comparativo 4: Stylage L con lidocaína
- Ejemplo comparativo 5: Stylage XL con lidocaína
- Ejemplo comparativo 6: Juvederm Volift con lidocaína
- Ejemplo comparativo 7: Juvederm Voluma con lidocaína.

<Condiciones de análisis>

Condiciones de análisis del reómetro oscilatorio y rotacional

En caso de prueba de módulo elástico de almacenamiento (G') y viscosidad compleja (η^*)

- (1) Equipo de prueba: reómetro (Anton Paar Ltd., MCR301)
- (2) Frecuencia: 1 Hz
- (3) Temperatura: 25 °C
- (4) Tensión: 4 %
- (5) Geometría de medición: 25 mm placa/placa (9) Espacio de medición: 1,0 mm

En caso de resistencia cuando se comprime (fuerza de compresión)

- (1) Equipo de prueba: reómetro (Anton Paar Ltd., MCR301)
- (2) Espacio: posición inicial: 2,5 mm, posición final: 0,9 mm
- (3) Velocidad: 0,8 mm/min
- (4) Temperatura: 25 °C
- (5) Geometría de medición: 25 mm placa/placa
- (9) Posición del espacio de medición de fuerza normal: 1,5 mm

En caso de medición de la fuerza de inyección

- (1) Equipo de prueba: Probador de tensión (soporte: Mecmesin., MultiTest 2,5-xt, celda de carga: ILC 100N)
- (2) Velocidad: 10 mm/min
- (3) Desplazamiento: 0-17 mm
- (4) Temperatura: 25 °C
- (5) Jeringa: Jeringa OVS de 1 ml de largo (Schott Ltd.)
- (6) Aguja: 29G, 1/2", pared delgada (Terumo Ltd.)

En las condiciones de análisis, los valores resultantes del módulo elástico de almacenamiento (G'), la viscosidad compleja (η^*), la fuerza de compresión, la fuerza de inyección, la capacidad de elevación calculada (= módulo elástico de almacenamiento*fuerza de compresión) y el valor numérico calculado de la capacidad de elevación por fuerza de inyección (capacidad de elevación/fuerza de inyección) se mostraron en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo/ ejemplo comparativo	Presente invención		Belotero	Teosyal		Stylage		Juvederm	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2		Ejemplo comparativo 1, Belotero Intense con lidocaína	Ejemplo comparativo 2, Teosyal Ultradeep con lidocaína	Ejemplo comparativo 3, Teosyal Ultimate con lidocaína	Ejemplo comparativo 4, Stylage L con lidocaína	Ejemplo comparativo 6, Juvederm Volift con lidocaína	Ejemplo comparativo 7, Juvederm Voluma con lidocaína
Concentración (mg/mL)	20	20	25,5	25	22	24	26	17,5	20
Módulo de almacenamiento (1 Hz)	448	707	149	374	409	225	264	314	310
Viscosidad compleja (X10 ⁴ cP, 1 Hz)	7,18	11,3	2,54	5,98	6,54	3,65	4,28	5,08	4,97
Fuerza de compresión (gf)	36	44	71	53	52	55	65	20	24
Fuerza de inyección máxima (N, 10 mm/min, 0-17 mm, 29 G)	22	21	50	50	47	42	34	11	35
Fuerza media de inyección (N, 10 mm/min, 8-15 mm, 29 G)	20	19	48	31	34	38	32	10	25
Capacidad de elevación	16145	31391	10551	19862	21237	12354	17183	6373	7493
Capacidad de elevación/ fuerza de inyección máxima	741	1516	210	398	448	298	511	579	215
Capacidad de elevación/ fuerza de inyección media	795	1635	221	645	630	328	542	625	305

Como se puede observar en la Tabla 1, se puede confirmar que el relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la presente invención muestra una mayor capacidad de elevación en comparación con otros rellenos disponibles comercialmente. En el caso de los ejemplos comparativos 2 y 3, entre los ejemplos comparativos, se puede demostrar que muestran una pequeña capacidad de elevación alta, pero se determina que los problemas durante el funcionamiento, por ejemplo, que no se puede inyectar de manera constante durante el funcionamiento o requiere una gran potencia para funcionar debido a una fuerza de inyección relativamente alta y similares, son relativamente más altos en comparación con la presente invención. En consecuencia, se puede confirmar que los Ejemplos 1 y 2 según la presente invención, con la relación más alta a un nivel superior de capacidad de elevación a fuerza de inyección, que es un parámetro que muestra propiedades físicas, pueden mostrar los mejores efectos de operación.

Ejemplo experimental 2: Análisis del tamaño de partícula de los hidrogeles de ácido hialurónico según la presente invención

Con el fin de confirmar el tamaño de partícula de los hidrogeles de ácido hialurónico de los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos Comparativos 1 a 7 y la distribución, se realizó la siguiente prueba. El resultado correspondiente de esta prueba se muestra en la Tabla 2.

<Condiciones de análisis>

Condiciones de análisis del analizador de tamaño de partícula por difracción láser

(1) Equipo de prueba: Analizador de tamaño de partícula por difracción láser (Malvern Ltd., Mastersizer 3000)

(2) Dispersante: Solución de NaCl al 0,9 %

(3) rpm del agitador: 1.000

(4) Oscurecimiento del láser: 5-25 %

[Tabla 2]

Ejemplo/ ejemplo comparativo	Presente invención		Belotero	Teosyal		Stylage		Juvederm	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1, Belotero Intense con lidocaína	Ejemplo comparativo 2, Teosyal Ultradeep con lidocaína	Ejemplo comparativo 3, Teosyal Ultimate con lidocaína	Ejemplo comparativo 4, Stylage L con lidocaína	Ejemplo comparativo 5, Stylage XL con lidocaína	Ejemplo comparativo 6, Juvederm Vollift con lidocaína	Ejemplo comparativo 7, Juvederm Voluma con lidocaína
Diámetro de partícula, Dv (50) (µm)	362	343	571	726	943	375	358	407	408

5 Como se puede observar en la Tabla 2, se puede confirmar que el relleno de ácido hialurónico según la presente invención muestra el diámetro de partícula (Dv50) de 300 a 400 µm, mientras que los Ejemplos comparativos 1 a 3 y los Ejemplos comparativos 6 y 7 tienen el diámetro de partícula relativamente más grueso.

Ejemplo experimental 3: Análisis del grado de modificación de los hidrogeles de ácido hialurónico según la presente invención

5 Con el fin de confirmar el grado de modificación de los hidrogeles de ácido hialurónico de los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos comparativos 1 a 6, se realizó una prueba en las siguientes condiciones. El resultado de esta prueba se mostró en la Tabla 3.

<Condiciones de análisis>

10

Condiciones de análisis de la resonancia magnética nuclear

(1) Equipo de prueba: Sistema FT-NMR (Jeol Ltd., ECA500/ECZ400S),

(2) Pulso: 30 °

15

(3) Escaneos: 512

(4) Tiempo de relajación (retraso): 5 s

(5) Temperatura: 25 °C

[Tabla 3]

Ejemplo/ ejemplo comparativo	Presente invención		Belotero	Teosyal		Stylage		Juvederm	
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1, Belotero Intense con lidocaína	Ejemplo comparativo 2, Teosyal Ultradeep con lidocaína	Ejemplo comparativo 3, Teosyal Ultimate con lidocaína	Ejemplo comparativo 4, Stylage L con lidocaína	Ejemplo comparativo 5, Stylage XL con lidocaína	Ejemplo comparativo 6, Juvederm Volift con lidocaína	Ejemplo comparativo 7, Juvederm Voluma con lidocaína
Grado de modificación (%)	3,3	3,5	8,5		16,5	7,8	7,8	6,3	6

Como se puede observar en la Tabla 3, se puede observar que los rellenos de ácido hialurónico de los Ejemplos 1 y 2 según la presente invención muestran un bajo grado de modificación a pesar de mostrar excelentes propiedades físicas como se confirmó anteriormente, y esto significa que son muy biocompatibles, ya que permiten proporcionar un relleno que muestra excelentes propiedades físicas, incluso cuando se usa una pequeña cantidad de agente de reticulación durante la preparación de un relleno.

REIVINDICACIONES

1. Un relleno de hidrogel de ácido hialurónico, que comprende un ácido hialurónico o su sal, y que muestra una capacidad de elevación de 12.000 a 44.000 Pa*gf medida por un reómetro y una fuerza de inyección de 15 a 25 N cuando se mide a través de un probador de tensión, en el que el ácido hialurónico o su sal presenta reticulación;

donde

el relleno tiene ambas propiedades de rellenos de ácido hialurónico monofásico y bifásico, un grado de modificación (MOD) del ácido hialurónico, como se representa mediante la siguiente Ecuación 1, se ubica en el intervalo de 0,01 a 0,07 (del 1 al 7 %);

[Ecuación 1]

Grado de modificación = número total de moles de agente de reticulación/ número total de moles de N-acetil-D-glucosamina

y una relación de reticulación (CrR), como se representa mediante la siguiente Ecuación 2, se ubica en el intervalo de 0,1 a 0,2.

[Ecuación 2]

Relación de reticulación = número de moles de agente de reticulación reticulado/ número de moles de agente de reticulación total

2. El relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, donde el peso molecular del ácido hialurónico reticulado es 2.500.000 Da o más.

3. El relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, donde el ácido hialurónico está reticulado por la acción de un agente de reticulación seleccionado de entre el grupo que consiste en éter diglicidílico de butanodiol (éter diglicidílico de 1,4-butanodiol: BDDE), éter diglicidílico de etilenglicol (EGDGE), éter diglicidílico de hexanodiol (éter diglicidílico de 1,6-hexanodiol), éter diglicidílico de propilenglicol, éter diglicidílico de polipropilenglicol, éter diglicidílico de politetrametilenglicol, éter diglicidílico de neopentilglicol, éter poliglicidílico de poliglicerol, éter poliglicidílico de diglicerol, éter poliglicidílico de glicerol, éter poliglicidílico de trimetilpropano, etileno bisepoxipropoxi (1,2-(bis(2,3-epoxipropoxi)etileno), éter poliglicidílico de pentaeritritol y éter poliglicidílico de sorbitol.

4. El relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, que comprende además un anestésico, preferentemente lidocaína o su sal.

5. El relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, donde el relleno es para inyección cutánea, aumento de tejidos blandos, antiarrugas, restauración de tejidos blandos o expansión de volumen, o corrección de contorno.

6. El relleno de hidrogel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, que comprende un agente de reticulación a una concentración del 1 al 10 % en moles, preferentemente del 1 al 5 % en moles, en base a 1 mol de N-acetil-D-glucosamina en el ácido hialurónico o su sal.

7. Un procedimiento de preparación del relleno de hidrogel de ácido hialurónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las siguientes etapas:

- (a) preparar hidrogeles de ácido hialurónico reticulados mediante la adición de un ácido hialurónico o su sal, y un agente de reticulación, preferentemente 1,4-butanodiol diglicidil éter, a una solución acuosa alcalina, preferentemente una solución acuosa de NaOH, KOH, NaHCO₃, LiOH o una combinación de los mismos, y agitar;
- (b) cortar los hidrogeles de ácido hialurónico preparados en la etapa (a);
- (c) preparar una solución amortiguadora;
- (d) lavar e hinchar los hidrogeles de ácido hialurónico cortados en la etapa (b) utilizando la solución amortiguadora preparada en la etapa (c);
- (e) moler los hidrogeles de ácido hialurónico lavados e hinchados en la etapa (d); y

- (f) llenar los hidrogeles preparados en la etapa (e) en una jeringa y, a continuación, esterilizar, procedimiento en el que se reticula un ácido hialurónico o su sal;
 donde la carga tiene propiedades tanto de cargas monofásicas como bifásicas;
 la relación de reticulación de la carga de hidrogel de ácido hialurónico es de 0,1 a 0,2;
 5 la concentración del agente de reticulación en la etapa (a) es del 1 al 10 % molar en base a la unidad del ácido hialurónico añadido o su sal de 1 mol; y
 la concentración del ácido hialurónico o su sal es del 10 al 25 % en peso como una relación en peso del ácido hialurónico o su sal en función del peso total de la mezcla del ácido hialurónico o su sal y la solución acuosa alcalina.
- 10 8. El procedimiento de preparación según la reivindicación 7, donde una concentración de la solución acuosa alcalina es de 0,1 N a 0,5 N.
- 15 9. El procedimiento de preparación según la reivindicación 7, donde la etapa (a) se realiza a un intervalo de temperatura de 25 a 40 °C durante 15 a 22 horas.
- 20 10. El procedimiento de preparación según la reivindicación 7, donde la solución amortiguadora de la etapa (c) comprende uno o más tipos seleccionados de entre el grupo que consiste en ácido cítrico, monohidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, ácido acético, ácido dietilbarbitúrico, acetato de sodio, ácido TAPS (tris(hidroximetil)metilamino)propanosulfónico, ácido bicina (2-bis(2-hidroxietil)amino)acético, tris(hidroximetil)amino metano, tricina (N-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)glicina, ácido HEPES (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico, TES (2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]metanosulfónico y PIPES (ácido piperazina-N,N'-bis(2etanosulfónico), u opcionalmente comprende además un anestésico y un agente isotónico.
- 25 11. Una jeringa precargada en la que se carga el relleno de hidrogel de ácido hialurónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
12. Un biomaterial para el aumento de tejidos blandos que comprende el relleno de hidrogel de ácido hialurónico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.