

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 296**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 8/03 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09768146 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2349203**

54 Título: **Composición inyectable a base de ácido hialurónico o una de sus sales, de polioles y de lidocaína, esterilizada con calor**

30 Prioridad:

07.11.2008 FR 0857575

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2014

73 Titular/es:

**ANTEIS S.A. (100.0%)
Chemin des Aulx 18
1228 Plan-Les-Ouates, Genève, CH**

72 Inventor/es:

GAVARD MOLLIARD, SAMUEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 443 296 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 inyectable a base de ácido hialurónico o una de sus sales, de polioles y de lidocaína, esterilizada con calor

5 La invención se refiere a una composición acuosa inyectable en forma de gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales, de uno o varios poliol(es) y de lidocaína, composición esterilizada con calor que presenta unas propiedades reológicas de viscoelasticidad mejoradas y una larga remanencia *in vivo*, para una utilización en objetivos estéticos o en objetivos terapéuticos.

10 Los geles inyectables a base de ácido hialurónico son utilizados desde hace numerosos años en objetivos estéticos para el relleno o la sustitución de tejidos biológicos (relleno de las arrugas, remodelación de la cara, aumento del volumen de los labios, etc.) así como en el tratamiento de rehidratación de la piel por mesoterapia.

Los geles inyectables a base de ácido hialurónico son asimismo utilizados en numerosas aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo,

- en reumatología, como agente de sustitución, de suplemento temporal del líquido sinovial,
- en urología/ginecología, como agente que permite aumentar el volumen del esfínter o de la uretra,
- 15 - en oftalmología, como adyuvante de la cirugía de la catarata o para el tratamiento de los glaucomas,
- en farmacéutica, como gel de liberación de sustancias activas,
- en cirugía, para la reconstitución ósea, el aumento del volumen de las cuerdas vocales o la fabricación de tejidos quirúrgicos.

20 Se han realizado numerosos esfuerzos para mejorar la estabilidad fisicoquímica de los geles a base de ácido hialurónico a fin de aumentar su remanencia *in vivo* (es decir el tiempo de residencia del gel a nivel del sitio de inyección) y así aumentar la duración de eficacia de los tratamientos.

Según la técnica anterior, el aumento de la remanencia de los geles a base de ácido hialurónico y por lo tanto su resistencia a los diferentes factores de degradación *in vivo* es esencialmente realizada por técnicas de reticulación y/o injerto del ácido hialurónico. Por ejemplo,

- 25 - el documento WO 2005/012364 describe unos geles a base de polisacáridos, entre ellos el ácido hialurónico, reticulados e injertados, tiene una mejor remanencia que los productos no reticulados y/o no injertados.
- el documento WO 2004/092222 describe geles a base de polisacáridos, cuyo ácido hialurónico, contiene al menos un polisacárido de baja masa molecular y al menos un polisacárido de alta masa molecular, geles que tienen una remanencia superior a la de productos que no poseen mezcla de masas moleculares.
- 30 - el documento WO 2005/085329 describe un procedimiento de fabricación que permite la obtención de geles a base de ácido hialurónico reticulado polidensificado, geles que poseen una larga remanencia *in vivo*.
- el documento WO 2000/0046252 describe unos geles a base de ácido hialurónico con fuerte "bioestabilidad" que posee un alto grado de reticulación gracias a un procedimiento de doble reticulación del ácido hialurónico.

35 Los polioles pertenecen a una familia de moléculas de fórmula química $C_xH_yO_z$ que posee al menos dos grupos alcohol. Por su fuerte capacidad para ajustar la osmolaridad, el experto en la técnica sabe que puede introducir unos polioles en una formulación acuosa inyectable a fin de obtener una composición iso-osmolar.

40 La lidocaína (o clorhidrato de lidocaína) es un anestésico local habitualmente utilizado en los campos estéticos y médico. Esta molécula es en particular utilizada desde hace numerosos años en productos con objetivo estético como los productos de relleno de arrugas a fin de limitar el dolor durante y después de la inyección (caso del producto Zyderm® que contiene colágeno, y 0,3% de lidocaína).

En la técnica anterior, se describen unos geles a base de ácido hialurónico que pueden contener un poliol y/o lidocaína. Por ejemplo,

- el documento WO 2007/077399 describe unos geles a base de ácido hialurónico y de un alcohol biocompatible viscoso cuya esterilización aumenta la viscosidad.
- 45 - el documento WO 2004/032943 describe unos geles a base de ácido hialurónico que contiene unos anestésicos locales, entre ellos la lidocaína.
- el documento WO 98/41171 describe una composición inyectable en forma de gel a base de ácido hialurónico, de manitol y de lidocaína.

- el documento WO 2008/068297 describe el empleo de un implante inyectable por vía subcutánea o intradérmica en forma de hidrogel de ácido hialurónico. Divulga también la utilización de manitol como agente antioxidante.

- 5 - el documento European evaluation of a new hyaluronic acid filler incorporating lidocaine, G. WAHL, Journal of Cosmetic Dermatology, Vol. 7, 6 de noviembre de 2008, páginas 298-303, describe una formulación de uso dermatológico que comprende el ácido hialurónico y lidocaína.

Se ha descubierto ahora que la adición de un poliol y de lidocaína en un gel a base de ácido hialurónico, ya sea reticulado o no reticulado, injertado o no injertado, reticulado e injertado, seguido de una esterilización de esta formulación con calor, permite (con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína):

- una mejora muy importante de las propiedades reológicas del gel

- 10 - una mejora de la remanencia del gel oponiéndose a los tres grandes tipos de degradación de un gel a base de ácido hialurónico *in vivo* (degradación enzimática por las hialuronidasas, degradación radicalaria, degradación térmica a 37°C)

- una mejora de la estabilidad reológica del gel a lo largo del tiempo y por lo tanto una tiempo de caducidad del producto que puede ser alargado

- 15 En efecto, se ha demostrado que, de manera muy sorprendente, la adición de uno o varios polioles y de lidocaína en un gel a base de ácido hialurónico:

- no modifica las propiedades reológicas del gel antes de la esterilización con calor

- 20 - modifica considerablemente las propiedades reológicas del gel después de la esterilización con calor (con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína). En otros términos, antes de la esterilización con calor, las propiedades viscoelásticas de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína son idénticas a las de un gel a base de ácido hialurónico sin poliol y sin lidocaína.

Después de la esterilización con calor, las propiedades viscoelásticas de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína son diferentes de las de un gel a base de ácido hialurónico sin poliol y sin lidocaína. El gel con poliol y lidocaína posee una elasticidad más fuerte (G' más elevado) y un carácter viscoelástico más elástico ($Tan\delta$ más bajo) con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína.

- 25 La esterilización con calor modifica profundamente la estructura del gel y por lo tanto las propiedades viscoelásticas de éste (disminución de los parámetros reológicos G' y G'' /aumento del parámetro $Tan\delta$). Se constata que la presencia de un poliol y de la lidocaína en un gel a base de ácido hialurónico modifica considerablemente la evolución de los parámetros reológicos durante la esterilización con calor (limitación de la evolución de los parámetros reológicos: disminución significativamente menos fuerte del G' y del G'' /aumento menos fuerte del $Tan\delta$ significativamente).

- 30 Limitando la degradación del gel a base de ácido hialurónico durante la esterilización con calor, la estructura del gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína es diferente de la obtenida con un gel a base de ácido hialurónico sin poliol y sin lidocaína. Esta estructura posee en particular un carácter elástico reforzado (mejor capacidad del gel para crear volumen).

Esta mejor resistencia a la degradación térmica confiere en particular al gel una mejor estabilidad del producto a temperatura ambiente a lo largo del tiempo. Así, un producto fabricado según esta invención poseerá un tiempo de caducidad que podrá ser alargado con respecto a un producto que no contiene poliol y lidocaína.

- 40 Se ha demostrado asimismo que un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína posee una mejor resistencia a los tres factores de degradación de un gel a base de ácido hialurónico *in vivo* con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína:

- mejor resistencia a la degradación enzimática

- mejor resistencia a la degradación radicalar

- mejor resistencia a la degradación térmica

- 45 En particular, la mejora de la resistencia a la degradación térmica y radicalar es muy notable.

Sin querer unirse a una explicación teórica del efecto del poliol y de lidocaína frente a degradaciones de un gel a base de ácido hialurónico, se supone que la lidocaína aumenta de manera considerable la capacidad de un poliol para proteger un gel a base de ácido hialurónico.

Por otra parte, el o los polioles en el gel de ácido hialurónico pueden migrar fuera del gel.

Fuera del gel, el o los polioles podrán difundirse en los tejidos y jugar un papel importante, por ejemplo en la hidratación de los tejidos o también interviniendo en mecanismos celulares o bioquímicos.

Finalmente, la presencia de lidocaína en el gel presenta un interés mayor para la mejora del bienestar del paciente durante y después de la inyección.

5 Por consiguiente, la composición acuosa inyectable a base de ácido hialurónico o una de sus sales, de uno o varios polioles y de lidocaína según la invención presenta las ventajas siguientes en objetivos estéticos o en objetivos terapéuticos:

- mejores propiedades reológicas de viscoelasticidad del gel (en particular mejor capacidad para crear volumen) ya que es significativamente menos degradado por la esterilización

10 - remanencia mas alta del gel *in vivo* y por lo tanto un efecto a más largo plazo del tratamiento gracias a la acción del o de los poliol(es) y de la lidocaína frente a tres principales tipos de degradación del gel *in vivo*

- mejor estabilidad reológica del gel durante su tiempo de caducidad

- acción positiva de los polioles sobre el organismo (por ejemplo hidratación de los tejidos)

- mejora de la comodidad del paciente por el efecto de la lidocaína durante y después de la inyección.

15 La invención proporciona por lo tanto una composición inyectable esterilizada con calor que comprende un gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales, uno o varios poliol(es) y lidocaína.

Esta composición se utiliza:

- en objetivos estéticos para el relleno de los tejidos biológicos o para la rehidratación de la piel por mesoterapia

- en objetivos terapéuticos como por ejemplo:

20 a) en reumatología, como agente de sustitución, de suplemento temporal del líquido sinovial,

b) de urología/ginecología, como agente que permite aumentar el volumen del esfínter o de la uretra,

c) en oftalmología, como adyuvante de la cirugía de la catarata o para el tratamiento de los glaucomas,

d) en farmacéutica, como gel de liberación de sustancias activas,

25 e) en cirugía, para la reconstitución ósea, el aumento del volumen de las cuerdas vocales o la fabricación de tejidos quirúrgicos.

Según los modos de realización de la invención, el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales es no reticulado o reticulado.

30 Según los modos de realización de la invención, la concentración en ácido hialurónico o una de sus sales está comprendida entre 0,01 mg/ml y 100 mg/ml y la masa molecular del ácido hialurónico o una de sus sales está comprendida entre 1000 da y 10×10^6 Da.

Según un modo de realización particular de la invención, la reticulación se realiza por unas moléculas bi- o poli-funcionales seleccionadas entre los epóxidos, las epihalohidrinas y la divinilsulfona, sobre ácido hialurónico no reticulado o ya reticulado con o sin uno o varios otros polisacáridos de origen natural.

35 Los diferentes tipos de geles a base de ácido hialurónico son conocidos en la técnica, y los geles reticulados e injertados son descritos por ejemplo en el documento WO 2005/012364.

Según un modo particular de la invención, el gel puede también contener otros polímeros biocompatibles (como unos polisacáridos de origen natural) y/o otras sustancias activas o no activas que tiene un efecto positivo sobre el organismo o sobre el gel.

40 Según la característica de la invención, estos geles contienen uno o varios poliol(es) seleccionados entre, por ejemplo, el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol o el lactitol.

Según los modos de realización de la invención, la concentración en poliol en el gel está comprendida entre 0,0001 y 500 mg/ml y más particularmente entre 0,0001 y 100 mg/ml.

Según los modos de realización de la invención, la concentración en lidocaína en el gel está comprendida entre 0,0001 y 500 mg/ml y más particularmente entre 0,001 y 50 mg/ml.

Según los modos de realización de la invención, la esterilización es efectuada con calor seco o húmedo, preferiblemente con calor húmedo. El experto en la técnica sabrá seleccionar un ciclo de esterilización con calor (temperatura y duración del ciclo de esterilización) apropiado para la esterilización de su producto. Por ejemplo, los ciclos de esterilización con calor húmedo siguientes pueden ser utilizados: 131°C, 1 min / 130°C, 3 min / 125°C, 7 min / 121°C, 20 min / 121°C, 10 min / 100°C, 2h.

Ejemplos

Las formulaciones preparadas en los ejemplos siguientes son unos geles a base de hialuronato de sodio (NaHA) reticulado con o sin poliol y lidocaína en una solución acuosa tamponada a pH=7.

La preparación de los geles reticulados es efectuada según las técnicas bien conocidas por el experto en la técnica. El hialuronato de sodio utilizado para fabricar estos geles posee una masa molecular igual a $2,5 \times 10^6$ Da. El reticulante utilizado es el butanodiol diglicidil éter (BDDE) y la definición del nivel de reticulación utilizada es: masa (BDDE)/masa (NaHA seco).

La incorporación del poliol en el gel se efectúa añadiendo la cantidad necesaria de poliol (% expresado en masa) en el gel mezclando con espátula durante 10 minutos (para 50 g de gel final).

La incorporación de la lidocaína en el gel se efectúa añadiendo la cantidad necesaria de lidocaína (% expresado en masa) en el gel y mezclando con espátula durante 10 minutos (para 50 g de gel final).

A fin de tener unas condiciones de fabricaciones estrictamente idénticas para los geles con y sin poliol y lidocaína, el gel reticulado sin poliol y sin lidocaína es asimismo mezclado con espátula durante 10 minutos (para 50 g de gel final).

Los geles preparados son rellenados en jeringa de vidrio y después esterilizados con calor (121°C, 10 min.).

El reómetro utilizado para efectuar las caracterizaciones reológicas es un AR2000 (TA instruments) con una geometría plana de 40 mm, un espacio de aire de 1000 μ m y una temperatura de análisis de 37°C.

Ejemplo 1: Puesta en evidencia por la reología de la diferencia de estructura después de la esterilización con calor entre geles a base de ácido hialurónico con y sin poliol/lidocaína.

Sea A un gel a base de NaHA reticulado (Masa Molar NaHA = $2,5 \times 10^6$ Da, concentración en NaHA = 22,5 mg/ml, Porcentaje de reticulación = 9%). El gel se purifica después por diálisis durante 24 horas (celulosa regenerada, límite de separación: Masa Molar = 60 kDa). Se mezclan 150 g de gel purificado durante 10 minutos con espátula.

El gel así obtenido se divide en tres fracciones de masa igual (50 g).

Sea B la fracción nº 1. En esta fracción, se añade el 1% de glicerol, el 1,5% de sorbitol y 0,3% de lidocaína. El gel se mezcla con espátula durante 10 minutos.

Sea C la fracción nº 2. En esta fracción, se añade el 1% de glicerol y el 1,5% de sorbitol. El gel se mezcla con espátula durante 10 minutos.

Sea D la fracción nº 3. Se añade una solución de NaCl de concentración adecuada a fin de obtener una concentración en ácido hialurónico y una osmolaridad equivalentes a las de los geles B y C. El gel se mezcla con espátula durante 10 minutos.

Sean B, C y D los geles procedentes de las fracciones B, C y D respectivamente.

Los geles así obtenidos tienen un pH próximo de 7,00, una osmolaridad próxima de 300 mOsm/kg y una concentración en ácido hialurónico equivalente.

Se efectúa una medición de reología (barrido en frecuencia 0,01 a 100 Hz) para cada uno de los geles B, C y D antes de la esterilización.

Se efectúa a 1 Hz una comparación de los valores de G' (=módulo elástico), G'' (=módulo viscoso) y $\text{Tan}\delta = G''/G'$.

Formulación	G' (1Hz) (Pa)	G'' (1Hz) (Pa)	$\text{Tan}\delta$ (1Hz)
Gel B (antes de la esterilización)	316	94	0,297
Gel C (antes de la esterilización)	314	93	0,296
Gel D (antes de la esterilización)	318	94	0,296

No se observan diferencias reológicas, por lo tanto de diferencia de estructura entre los tres geles B, C y D antes de la esterilización.

Los geles B, C y D son rellenados con jeringa de vidrio de 1 ml, esterilizados con calor húmedo a 121°C durante 10 minutos.

- 5 Se efectúa una medición de reología (barrido en frecuencia 0,01 a 100 Hz) para cada uno de los geles B, C y D, después de la esterilización.

Se efectúa a 1 Hz una comparación de los valores de G' (=módulo elástico), G'' (=módulo viscoso) y $\text{Tan}\delta=G''/G'$.

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa)	$G''(1\text{Hz})$ (Pa)	$\text{Tan}\delta$ (1Hz)
Gel B (después de la esterilización) según la invención	128	62	0,484
Gel C (después de la esterilización)	91	47	0,516
Gel D (después de la esterilización)	75	50	0,667

- 10 Se observan diferencias reológicas importantes, por lo tanto diferencias importantes de estructura entre los tres geles B, C y D después de la esterilización con calor.

Después de la esterilización con calor, el gel según la invención (= gel B) presenta una elasticidad (G' más elevado) y un carácter elástico ($\text{Tan}\delta$ más bajo) significativamente más importante que el gel sin poliol y sin lidocaína (= gel D).

- 15 La presencia de los polioles y de la lidocaína ha permitido limitar fuertemente la degradación térmica del gel a base de ácido hialurónico durante la esterilización con calor.

Formulación	Variación $G'(1\text{Hz})$ antes/después de la esterilización
Gel B según la invención	- 59%
Gel C	- 71%
Gel D	- 76%

Ejemplo 2: Puesta en evidencia de la mejor resistencia a la degradación enzimática de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína.

- 20 La resistencia a la degradación enzimática del gel B según la invención (véase el ejemplo 1) se compara con la del gel D (véase el ejemplo 1).

El ensayo de degradación se efectúa con la ayuda de un reómetro AR2000 (TA instruments) con una geometría plana de 40 mm y un espacio de aire de 1000 μm .

- 25 El ensayo de degradación se efectúa añadiendo una solución de hialuronidasas en el gel a ensayar, homogeneizando con espátula durante 1 minuto, colocándose a la temperatura de 37°C e imponiendo una deformación del 0,3%. El valor del parámetro G' a 1 Hz se mide a $t=5$ min y $t=40$ min.

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 5 min	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 40 min	$\Delta G'(1\text{Hz})$
Gel B (estéril) Según la invención	115	52	- 55%
Gel D (estéril)	60	24	- 60%

Se observa que el gel según la invención tiene una mejor resistencia a la degradación enzimática.

Ejemplo 3: Puestas en evidencia de la mejor resistencia a la degradación radicalar de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína.

- 30 Se compara la resistencia a la degradación radicalar del gel B según la invención (véase el ejemplo 1), del gel C (véase el ejemplo 1) y del gel D (véase el ejemplo 1).

El ensayo de degradación se efectúa con la ayuda de un reómetro AR2000 (TA instruments) con una geometría plana de 40 mm y un espacio de aire de 1000 μm .

ES 2 443 296 T3

El ensayo de degradación se efectúa añadiendo un oxidante en el gel a ensayar, homogeneizando con espátula durante 1 minuto, colocándose a la temperatura de 37°C e imponiendo una deformación del 0,3%. El valor del parámetro G' a 1 Hz se mide a $t=5$ min y $t=40$ min.

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 5 min	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 40 min	$\Delta G'(1\text{Hz})$
Gel B (estéril) Según la invención	122	98	- 20%
Gel C (estéril)	80	38	- 53%
Gel D (estéril)	58	20	- 66%

- 5 Se observa que el gel según la invención tiene una mejor resistencia a la degradación radicalar.

Ejemplo 4: Puesta en evidencia de la mejor resistencia a la degradación térmica de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína.

Se compara la resistencia a la degradación térmica del gel B según la invención (véase el ejemplo 1), y del gel D (véase el ejemplo 1).

- 10 El ensayo de degradación térmica se efectúa introduciendo el gel a ensayar en una estufa a 80°C durante 8 días y midiendo el valor del parámetro G' (1Hz) a $t=0$ y a $t=8$ días.

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 0	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 8 días	$\Delta G'(1\text{Hz})$
Gel B (estéril) Según la invención	128	66	- 48%
Gel D (estéril)	75	29	- 61%

Se constata que el gel según la invención tiene una mejor resistencia a la degradación térmica.

- 15 Ejemplo 5: Puesta en evidencia de la mejor estabilidad reológica a temperatura ambiente a lo largo del tiempo de un gel a base de ácido hialurónico con poliol y lidocaína.

El gel B según la invención (véase el ejemplo 1) y el gel D (véase el ejemplo D) se han almacenado durante 8 meses a temperatura ambiente (25°C).

El valor del parámetro G' (1Hz) se ha medido a $t=0$, $t=4$ meses y a $t=8$ meses.

Formulación	Gel B (estéril) Según la invención	Gel D (estéril)
$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 0	128	75
$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 4 meses	126	68
$G'(1\text{Hz})$ (Pa) At = 8 meses	120	66
$\Delta G'(1\text{Hz})$ (0 - 8 meses)	- 6%	- 12%

- 20 Se observa que el gel según la invención tiene una mejor estabilidad reológica a temperatura ambiente a lo largo del tiempo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición acuosa inyectable en forma de gel, utilizada con objetivos estéticos o con objetivos terapéuticos, a base de ácido hialurónico o una de sus sales, de uno o varios polioles y de lidocaína, que han sufrido una esterilización con calor que tiene por efecto una mejora de las propiedades reológicas de viscoelasticidad y una mejora de la remanencia *in vivo*, con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína.
2. Composición acuosa inyectable según la reivindicación 1, caracterizada por que la esterilización se efectúa con calor húmedo.
- 10 3. Composición inyectable según la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración en ácido hialurónico o una de sus sales está comprendida entre 0,01 mg/ml y 100 mg/ml, y la masa molecular del ácido hialurónico o una de sus sales está comprendida entre 1000 Da y 10×10^6 Da.
4. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la concentración en poliol está comprendida entre 0,0001 y 100 mg/ml.
5. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que la concentración en lidocaína está comprendida entre 0,0001 y 50 mg/ml.
- 15 6. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales está no reticulado.
7. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado.
- 20 8. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado con o sin uno o varios polisacáridos distintos de origen natural.
9. Composición acuosa inyectable según la reivindicación 7 u 8, caracterizada por que el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado por unas moléculas bi- o poli-funcionales seleccionadas entre los epóxidos, las epihalohidrininas y la divinilsulfona.
- 25 10. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que el poliol se selecciona entre el glicerol, el sorbitol, el manitol, el propilenglicol, el eritritol, el xilitol, el maltitol y el lactitol.
11. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, utilizada para el relleno o la sustitución de los tejidos biológicos.
- 30 12. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, utilizada para el relleno de las arrugas, la remodelación de la cara o el aumento del volumen de los labios.
13. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, utilizada en el tratamiento de rehidratación de la piel por mesoterapia.
14. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, utilizada para separar, reemplazar o rellenar un tejido biológico o aumentar el volumen de dicho tejido.
- 35 15. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, utilizada en:
 - reumatología, como agente de sustitución, de suplemento temporal del líquido sinovial;
 - urología/ginecología, como agente que permite aumentar el volumen del esfínter o de la uretra;
 - oftalmología, como adyuvante de la cirugía de la catarata o para el tratamiento de los glaucomas;
 - farmacéutica, como gel de liberación de sustancias activas;
- 40 - cirugía, para la reconstitución ósea, el aumento del volumen de las cuerdas vocales o la fabricación de tejidos quirúrgicos.