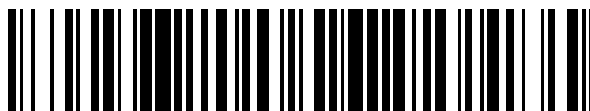


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 475**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61L 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 13184851 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2676658**

54 Título: **Composición inyectable a base de ácido hialurónico, de poliol(es) 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:

18.01.2016

73 Titular/es:

**ANTEIS SA (100.0%)
18 Chemin des Aulx
1228 Plan-Les-Ouates, CH**

72 Inventor/es:

GAVARD MOLLIARD, SAMUEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 556 475 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, de poliol(es) 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 mejoradas y una larga remanencia *in vivo*, para una utilización con objetivos estéticos o con objetivos terapéuticos.
- 10 Los geles inyectables a base de ácido hialurónico son utilizados desde hace numerosos años con 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 la rehidratación de la piel por mesoterapia.
- 15 Los geles inyectables a base de ácido hialurónico son también utilizados en numerosas aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo
- en reumatología, como agente de sustitución, de suplemento temporal del líquido sinovial,
- 20 en urología/ginecología, como agente que permite aumentar el volumen del esfínter o de la uretra,
- en oftalmología, como adyuvante de la cirugía de la catarata o para el tratamiento de los glaucomas,
- en la industria farmacéutica, como gel de liberación de sustancias activas,
- 25 en cirugía, para la reconstitución ósea, el aumento del volumen de las cuerdas vocales o la fabricación de tejidos quirúrgicos.
- 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 permanencia del gel a nivel del sitio de inyección) y así, aumentar la duración de eficacia de los tratamientos.
- 30 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 realizado por unas técnicas de reticulación y/o de injerto del ácido hialurónico. Por ejemplo,
- 35 - el documento WO 2005/012364 describe unos geles a base de polisacáridos, entre ellos el ácido hialurónico, reticulados e injertados, que tienen una mejor remanencia que los productos no reticulados y/o no injertados.
- El documento WO 2004/092222 describe unos geles a base de polisacáridos, entre ellos el ácido hialurónico, que
- 40 contienen 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 ninguna mezcla de masas moleculares.
- 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*.
- 45 - el documento WO 0046252 describe unos geles a base de ácido hialurónico con fuerte "bioestabilidad" que poseen un alto grado de reticulación gracias a un procedimiento de doble reticulación del ácido hialurónico.
- Los polioles pertenecen a una familia de moléculas de fórmula química $C_xH_yO_z$ que posee al menos dos grupos
- 50 alcohol. Por su fuerte capacidad para ajustar la osmolaridad, el experto en la materia sabe que puede introducir unos polioles en una formulación acuosa inyectable a fin de obtener una composición iso-osmolar.
- La lidocaína (o clorhidrato de lidocaína), es un anestésico local habitualmente utilizado en los campos estético y
- 55 médico. Esta molécula se utiliza en particular desde hace numerosos años en unos 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 un 0,3% de lidocaína).
- En la técnica anterior, se describen unos geles a base de ácido hialurónico que pueden contener un poliol y/o
- 60 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.
- el documento WO 2004/032943 describe unos geles a base de ácido hialurónico que contienen unos anestésicos
- 65 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.
- 5 - el documento 2008/068297 describe el uso de un implante inyectable por vía subcutánea o intradérmica en forma de hidrogel de ácido hialurónico. Divulga también la utilización del manitol como agente antioxidante.
- 10 - 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 para uso dermatológico que comprende el ácido hialurónico y lidocaína.
- 15 Se ha descubierto ahora que la adición de un poliol y de lidocaína en un gel a base de ácido hialurónico, reticulado, injertado o no injertado, seguido de una esterilización de esta formulación con calor, permite (con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína):
- 20 una mejora muy importante de las propiedades reológicas del gel
- 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 radicalar, degradación térmica a 37°C)
- 25 una mejora de la estabilidad reológica del gel a lo largo del tiempo y por lo tanto un tiempo de caducidad del producto que puede ser alargado.
- En efecto, se ha mostrado que, de manera muy sorprendente, la adición de uno o varios polioles y de lidocaína en un gel a base de ácido hialurónico:
- 30 - no modifica las propiedades reológicas del gel antes de la esterilización con calor
- modifica considerablemente las propiedades reológicas del gel después de la esterilización con calor (con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína).
- 35 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.
- 40 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 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 significativamente menos fuerte de $Tan\delta$).
- 45 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).
- 50 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 posee poliol y lidocaína.
- 55 Se ha demostrado también 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:
- 60 - mejor resistencia a la degradación enzimática
- mejor resistencia a la degradación radicalar
- mejor resistencia a la degradación térmica
- 65 En particular, la mejora de la resistencia a la degradación térmica y radicalar es muy significativa.

Sin estar sujeta a una explicación teórica del efecto del poliol y de la lidocaína en contra de unas 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 otro lado, el o los poliol(es) incorporado(s) en el gel a base de ácido hialurónico pueden migrar fuera del gel.

Fuera del gel, el o los poliol(es) podrán difundirse en los tejidos y desempeñar 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 es sumamente interesante para la mejora del bienestar del paciente durante y después de la inyección.

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 del gel (en particular mejor capacidad para crear volumen) ya que es significativamente menos degradado por la esterilización

- mayor remanencia 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 los 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 anestésico de la lidocaína durante y después de la inyección.

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:

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

- con objetivos terapéuticos como, por ejemplo:

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

- b) en 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 la industria farmacéutica, como gel de liberación de sustancias activas,

- e) en cirugía, para la reconstrucción 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.

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 mediante unas moléculas bi- o poli-funcionales, seleccionadas entre los epóxidos, las epihalohidrinatas y la divinilsulfona, sobre el ácido hialurónico no reticulado o ya reticulado con o sin uno o varios polisacáridos distintos de origen natural.

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/u otras sustancias activas o no activas que tienen un efecto positivo sobre el organismo o sobre el gel.

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

5 Según los modos de realización de la invención, la concentración en poliol en el gel está comprendida entre 0,0001 y 500 mg/m 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.

10 Según los modos de realización de la invención, la esterilización se efectúa 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, se pueden utilizar los ciclos de esterilización con calor húmedo siguientes: 131°C, 1 min. / 130°C, 3 min. / 125°C, 7 min. / 121°C, 20 min. / 121°C, 10 min. / 100°C, 2h.

Ejemplos:

20 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.

25 La preparación de los geles reticulados se efectúa 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 diglicídilo 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 y mezclando con espátula durante 10 minutos (para 50 g de gel final).

30 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 obtener unas condiciones de fabricación estrictamente idénticas para los geles con y sin poliol y lidocaína, el gel reticulado sin poliol y sin lidocaína se mezcla también con espátula durante 10 minutos (para 50 g de gel final).

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

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.

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

45 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 3 fracciones de masa igual (50 g).

50 Sea B, la fracción nº1. En esta fracción, se añade un 1% de glicerol, un 1,5% de sorbitol y un 0,3% de lidocaína. El gel se mezcla con espátula durante 10 minutos.

Sea C, la fracción nº2. En esta fracción, se añade un 1% de glicerol y un 1,5% de sorbitol. El gel se mezcla con espátula durante 10 minutos.

55 Sea D, la fracción nº3. Se añade una solución de NaCl de concentración adaptada 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.

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

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

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

5 No se constatan diferencias reológicas, por lo tanto diferencia de estructura entre los 3 geles B, C y D antes de la esterilización.

Los geles B, C y D se rellenan en jeringa de vidrio de 1 ml y después de esterilizan con calor a 121°C durante 10 minutos.

10 Se efectúa una medición de la 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 $\text{Tan}\delta=G''/G'$.

15

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa)	$G''(1\text{Hz})$ (Pa)	$\text{Tan}\delta(1\text{ Hz})$
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

Se constatan unas diferencias reológicas importantes, por lo tanto unas diferencias importantes de estructura entre los 3 geles B, C y D después de la esterilización con calor.

20 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).

25 La presencia de los polioles y de la lidocaína ha permitido limitar en gran medida 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%

30 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.

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).

35 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 micrones.

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 1Hz se mide a $t=5$ minutos y $t=40$ minutos.

40

Formulación	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) A $t = 5$ min	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) A $t = 40$ min	$\Delta G'(1\text{ Hz})$
Gel B (estéril) según la invención	115	52	- 55%
Gel D (estéril)	60	24	- 60%

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

Ejemplo 3: Puesta en evidencia de la mejor resistencia a la degradación radicalar de un gel a base de ácido

hialurónico con poliol y lidocaína.

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).

5 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 .

10 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 1Hz se mide a t=5 minutos y t=40 minutos.

Formulación	G'(1Hz) (Pa) A t = 5 min	G'(1Hz) (Pa) A t = 40 min	$\Delta\text{G}'(1 \text{ Hz})$
Gel B (estéril) según la invención	122	98	- 20%
Gel C (estéril)	80	38	- 53%
Gel D (estéril)	58	20	- 66%

15 Se constata que el gel según la invención tiene una resistencia mucho mejor 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.

20 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).

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'(1 Hz) a t=0 y a t=8 días.

Formulación	G'(1Hz) (Pa) A t = 0	G'(1Hz) (Pa) A t = 8 días	$\Delta\text{G}'(1 \text{ Hz})$
Gel B (estéril) según la invención	128	66	- 48%
Gel D (estéril)	75	29	-61%

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

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.

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

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

Formulación	Gel B (estéril) según la invención	Gel D (estéril)
G'(1Hz) (Pa) A t = 0	128	75
G'(1Hz) (Pa) A t = 4 meses	126	68
G'(1Hz) (Pa) A t = 8 meses	120	66
$\Delta\text{G}'(1 \text{ Hz})$ (0 - 8 meses)	-6%	-12%

40 Se constata 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 reticulado o una de sus sales, de uno o varios poliol(es) y de lidocaína, que ha sufrido una esterilización con calor.
- 10 2. Composición acuosa inyectable según la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración en ácido hialurónico reticulado 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 g/mol y 10×10^6 g/mol.
- 15 3. Composición acuosa inyectable según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la concentración en poliol está comprendida entre 0,0001 y 100 mg/ml.
- 20 4. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la concentración en lidocaína está comprendida entre 0,0001 y 50 mg/ml.
- 25 5. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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.
- 30 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 reticulado por unas moléculas bi- o poli-funcionales seleccionadas entre los epóxidos, las epihalohidrinadas y la divinilsulfona.
- 35 7. Composición acuosa inyectable según la reivindicación 6, caracterizada por que el gel a base de ácido hialurónico o una de sus sales está reticulado por el butanodiol diglicidil éter (BDDE).
- 40 8. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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.
- 45 9. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, utilizada para el relleno o la sustitución de tejidos biológicos como por ejemplo el relleno de las arrugas, la remodelación facial y el aumento del volumen de los labios.
- 50 10. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, utilizada en el tratamiento de rehidratación de la piel por mesoterapia.
- 55 11. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, utilizada para separar, reemplazar o rellenar un tejido biológico o aumentar el volumen de dicho tejido.
- 60 12. Composición acuosa inyectable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, utilizada:
- 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,
 - en oftalmología, como adyuvante de la cirugía de la catarata o para el tratamiento de los glaucomas,
 - en industria 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.
- 65 13. Procedimiento de mejora de las propiedades reológicas de viscoelasticidad de un gel a base de ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, caracterizado por que comprende la adición de uno o varios poliol(es) y de lidocaína en dicho gel, seguido de una esterilización con calor, que tiene por efecto una mejora de las propiedades reológicas de viscoelasticidad del gel, con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína.
14. Procedimiento de mejora de la estabilidad reológica a lo largo del tiempo de un gel a base de ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, caracterizado por que comprende la adición de uno o varios poliol(es) y de lidocaína en dicho gel, seguido de una esterilización con calor, que tiene por efecto una mejora de la estabilidad reológica del gel a lo largo del tiempo, con respecto a un gel sin poliol y sin lidocaína.
15. Procedimiento de mejora de la remanencia *in vivo* de un gel a base de ácido hialurónico reticulado o de una de sus sales, caracterizado por que comprende la adición de uno o varios poliol(es) y de lidocaína en dicho gel, seguido de una esterilización con calor, que tiene por efecto una mejora de la remanencia *in vivo* del gel con respecto a un

gel sin poliol y sin lidocaína.