

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 841**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728	(2006.01)	A61K 47/36	(2006.01)
A61K 31/4458	(2006.01)	A61K 31/445	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/107	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 8/49	(2006.01)		
A61K 8/73	(2006.01)		
A61K 8/04	(2006.01)		
A61Q 19/08	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2014 PCT/EP2014/079270**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15097261**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014 E 14827785 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 3049091**

54 Título: **Composiciones de ácido hialurónico que comprenden mepivacaína**

30 Prioridad:

23.12.2013 FR 1363505

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

20.07.2017

73 Titular/es:

**LABORATOIRES VIVACY (100.0%)
252 Rue Douglas Engelbart, Archamps
Technopole
74160 Archamps, FR**

72 Inventor/es:

**BON BETEMPS, JÉRÉMIE y
VITALLY, GUY**

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 625 841 T3

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

DESCRIPCIÓN**COMPOSICIONES DE ÁCIDO HIALURÓNICO QUE COMPRENDEN MEPIVACAÍNA**

- 5 La invención concierne al campo de los geles e hidrogeles biodegradables utilizados como biomateriales y, más particularmente, en los campos médicos y estéticos.
- Entre las aplicaciones médicas, se citarán por ejemplo, las inyecciones para reemplazar los líquidos biológicos deficientes por ejemplo en las articulaciones para reemplazar el líquido sinovial, la inyección que siguen a una cirugía para evitar las adhesiones peritoneales, las inyecciones periuretrales para tratar la incontinencia y las inyecciones posteriormente a una cirugía de la presbicia.
- 10 Entre las aplicaciones estéticas, se citarán por ejemplo las inyecciones para el relleno de las arrugas, de las líneas de expresión y de los defectos cutáneos o el aumento de los volúmenes por ejemplo de labios, pómulos, etc.
- En todas estas aplicaciones, los geles e hidrogeles utilizados deben presentar propiedades optimizadas en términos de persistencia in vivo, de reología y de viscosidad para garantizar una buena inyectabilidad, siendo inyectados estos hidrogeles con ayuda de agujas que deben seguir siendo lo más finas posible, para garantizar la precisión de los movimientos de los facultativos y minimizar las reacciones post-inyecciones.
- 15 Los geles e hidrogeles utilizados son a base de polímeros que son seleccionados entre polisacáridos como el ácido hialurónico, el queratano, la heparina, la celulosa y derivados de la celulosa, el ácido algínico, el xantano, el carragenano, el quitosano, la condroitina y sus sales biológicamente aceptables.
- Para mejorar estos geles y/o hidrogeles y/u otorgarles propiedades particulares, se les pueden añadir cierto número de aditivos.
- 25 Uno de los principales inconvenientes de la adición de aditivos es la degradación potencial de las propiedades reológicas y/o viscoelásticas de los geles finales o de su estabilidad, ya sea directamente durante la adición o bien durante las fases de esterilización, o bien a lo largo del tiempo por ejemplo durante el almacenamiento.
- El artículo de Michael H Gold (Clinical Interventions in Aging, 2007, 369-376) reconstruye rápidamente el historial de la evolución de los productos de relleno dérmico. Las primeras composiciones desarrolladas con este objetivo eran a base de colágeno. Los productos Zyderm® (aprobado por la FDA en 1981) y Zypiastr® (aprobado por la FDA en 1985) eran a base de colágeno obtenido de bovino. Seguidamente, se desarrollaron dos productos similares, pero a base de colágeno de origen humano (CosmoDerm® y CosmoPlast® aprobados por la FDA en 2003).
- 30 A finales de los años 80 Balazs desarrolló la primera composición para el relleno dérmico a base de ácido hialurónico. Desde entonces, se han aportado mejoras para aumentar la estabilidad de las composiciones a base de ácido hialurónico.
- Como se indica en el artículo de Gold mencionado anteriormente, las composiciones a base de colágeno contenían lidocaína para atenuar el dolor asociado a la técnica de inyección. Sin embargo, en un primer momento, las composiciones a base de ácido hialurónico no contenían anestésico local debido a los problemas de estabilidad debidos a los aditivos como se ha expuesto anteriormente.
- Desde hace varios años, se han realizado esfuerzos con la intención de incorporar un anestésico local, en particular lidocaína en los geles a base de ácido hialurónico al tiempo que se garantizara cierta estabilidad. Puragen™ Plus comercializado por Mentor Corporation es, según el artículo de Gold, la primera composición de relleno a base de ácido hialurónico que comprende lidocaína. La solicitud de patente WO 2005/112888 a nombre de Mentor Corporation, publicada el 1 de diciembre de 2005 describe un método de preparación de hidrogeles inyectables que pueden comprender lidocaína. Numerosas solicitudes de patente que se refieren a composiciones a base de ácido hialurónico y que comprenden lidocaína han sido solicitadas por los investigadores en este campo.
- 45 La solicitud de patente WO 2005/067994 a nombre de Anika Therapeutics publicada el 28 de julio de 2005 describe en el ejemplo 21 unas composiciones a base de partículas de geles de ácido hialurónico reticulados que comprenden lidocaína. La lidocaína es el único anestésico local indicado como ejemplo.
- La solicitud de patente WO 2010/015901 a nombre de Allergan publicada el 11 de febrero de 2010 describe composiciones inyectables a base de ácido hialurónico para el relleno dérmico que comprenden lidocaína. En este documento, solamente se indican como ejemplo composiciones a base de lidocaína.
- 50 La solicitud de patente WO 2010/052430 a nombre de Anteis publicada el 14 de mayo de 2010 describe composiciones a base de ácido hialurónico que comprenden lidocaína y uno o varios polioles.
- 60 La solicitud de patente WO 2012/104419 a nombre de Q-MED AB publicada el 9 de agosto de 2012

describe también composiciones inyectables a base de ácido hialurónico para el relleno dérmico que comprenden un anestésico local. En particular, se indican como ejemplo composiciones que comprenden la lidocaína, la bupivacaína (pKa = 8,1) y la tetracaína (pKa = 8,5). Los anestésicos locales preferidos en la descripción son la bupivacaína, la lidocaína y la ropivacaína (pKa = 8,1). Por lo tanto, ninguna composición que incorpora un anestésico local cuyo pKa es inferior al de la lidocaína se ha indicado como ejemplo ni citado individualmente. Lo esencial de los ejemplos descritos en la solicitud de patente WO 2012/104419 se refiere a unas composiciones que comprenden la lidocaína.

La solicitud WO 2013/186493 divulga unas composiciones de ácido hialurónico que incluyen un octasulfato de sacarosa. No se indica como ejemplo ninguna formulación que comprenda un anestésico local y todos los ejemplos ilustran composiciones que se someten a una esterilización terminal por autoclavaje.

La solicitud FR 2 979 539 a nombre de TEOXANE describe formulaciones que comprenden un anestésico local y otros agentes activos, también en este caso solamente se describen unas composiciones que comprenden la lidocaína.

La solicitud CN 102805882 se refiere a unas composiciones de ácido hialurónico en las cuales se añaden, justo antes de su utilización, anestésicos locales, pero no se describe ningún ejemplo. La solicitud EP 2 484 387 A1 divulga composiciones de ácido hialurónico que incluyen un derivado de vitamina C. No se indica como ejemplo ninguna formulación que comprenda un anestésico local.

La solicitud KR20140025117 describe composiciones a base de ácido hialurónico que unos comprenden anestésicos y solamente se describen unas composiciones que comprenden lidocaína. Otros anestésicos locales se mencionan en la bibliografía, pero raramente se indican como ejemplo y hoy en día solamente se comercializan productos que comprenden la lidocaína.

Una solicitud de patente EP 2 581 079 a nombre de Biopolymer GmbH & Co. KG describe unas composiciones a base de ácido hialurónico y de prilocaína, que presentan un perfil de liberación rápida de la prilocaína.

En efecto, una de las mejoras que están por alcanzar es obtener una acción de los anestésicos locales lo más rápida posible.

A pesar de toda la técnica anterior existente relativa a composiciones de ácido hialurónico que comprenden un anestésico local, casi todos los ejemplos de la técnica anterior son relativos a la lidocaína y ningún ejemplo de la técnica anterior es relativo a la mepivacaína.

Entre los candidatos potenciales, se encuentran los anestésicos locales de tipo aminoamidas de acción rápida, cuyo grupo está constituido por la lidocaína, la etidocaína, la mepivacaína, la prilocaína y la articaína.

El plazo de acción de estos anestésicos locales depende de su pKa los cuales están comprendidos entre 7,7 y 8,0. A pH fisiológico, el anestésico local que tiene el plazo de acción más rápido es aquel cuyo pKa será el más cercano a 7,4, ya que su forma básica, no ionizada liposoluble, será aquella que penetrará en el epineurio y la membrana neuronal, permitiendo en lo sucesivo a la molécula estar más rápidamente disponible para bloquear los canales de sodio. Entre los candidatos posibles de tipo aminoamida de acción rápida, la mepivacaína es el anestésico local que presenta el pKa más bajo del grupo ya que su pKa es de 7,7, la mepivacaína tiene, por lo tanto, en teoría, el plazo de acción más rápido del grupo.

Sin embargo, uno de los riesgos presentados por la incorporación de moléculas de este tipo es su tendencia a la precipitación. En efecto, la forma básica es liposoluble, de modo que durante su incorporación en el gel acuoso, en general formulado a un pH cercano al pH fisiológico, es decir 7,4, el anestésico tendrá una fuerte propensión a precipitar.

La precipitación de los anestésicos locales es bastante difícil de aprehender. Generalmente, el pKa está considerado como un buen indicador de precipitación: cuanto más bajo sea el pKa, más elevados son los riesgos de precipitaciones (siendo todas las demás condiciones iguales). De este modo, la mepivacaína es, visto su pKa de 7,7, el peor candidato del grupo de los anestésicos locales del grupo aminoácido de acción rápida desde el punto de vista del pKa. Es sin duda por esta razón que la mepivacaína no se ha indicado nunca como ejemplo en la técnica anterior. En efecto, incluso en solicitudes que investigan sobre las posibilidades de incorporación de anestésicos locales alternativos a la lidocaína como, por ejemplo, la solicitud WO 2012/104419 a nombre de Q-MED AB, la mepivacaína se menciona, pero solamente se indican como ejemplo anestésicos locales alternativos a la lidocaína que tienen un pKa más elevado: bupivacaína (pKa 8,1), tetracaína (pKa 8,5). Finalmente, la prilocaína, prevista en la solicitud de patente EP 2 581 079 a nombre de Biopolymer GmbH & Co. KG, tiene un pKa de 7,9.

En efecto, es imperativo que no se produzca ninguna precipitación en los geles que son inyectados con agujas finas con el objetivo de corregir las arrugas. La utilización en estética impone que nada pueda obstaculizar la inyección, so pena de mala aplicación y, por lo tanto, de defecto en el relleno. Además, un precipitado provocaría los mismos efectos que un cuerpo extraño y, por lo tanto, conllevaría riesgos de inflamación. Por otro lado, la formación de un precipitado disminuiría la cantidad de anestésico local en solución y, por consiguiente, disminuiría su biodisponibilidad y, por lo tanto, su

eficacia.

- 5 Sin duda a causa de los inconvenientes mencionados anteriormente, aunque enumerada entre los anestésicos locales que pueden incorporarse en el seno de composiciones a base de ácido hialurónico concretamente en las solicitudes de patentes WO 2010/015901 y WO 2012/104419, no se ha descrito ningún ejemplo de gel a base de ácido hialurónico que comprende la mepivacaína.
- Se conoce de la literatura, un artículo de Cho et al, Pak. J. Pharm. Sci., Enero de 2001; 24(1): 87-93 que describe estudios de liberación de la mepivacaína a partir de geles de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estas composiciones se formulan en forma de gel para una aplicación directa sobre la piel y una administración transdérmica. Se describe en este artículo que el aumento de la concentración de mepivacaína y el aumento de la temperatura aumenta la tasa de liberación de la mepivacaína.
- 10 Hoy en día no se ha descrito ninguna formulación de ácido hialurónico que comprende mepivacaína, sin duda a causa de las dificultades potenciales para formularla a pH fisiológico.
- De forma sorprendente, la solicitante ha mostrado que la incorporación de mepivacaína en los geles a base de ácido hialurónico permitía, por un lado, obtener composiciones con pH cercano al pH fisiológico sin precipitado y esto a pesar del pKa desfavorable de la mepivacaína y, por otra parte, que estas composiciones esterilizadas presentaban unas propiedades reológicas menos alteradas durante su esterilización con respecto a composiciones que comprenden otro anestésico local del mismo grupo.
- 15 Además, esta menor alteración de la componente elástica G' durante la esterilización se ha observado sean cuales sean los otros eventuales excipientes o compuestos adicionales utilizados convencionalmente en la formulación de geles de relleno.
- De forma sorprendente también la adición de mepivacaína permite obtener composiciones en presencia de polioles que tienen sistemáticamente propiedades reológicas mejoradas con respecto a las composiciones que no comprenden ni poliol, ni anestésico.
- 25 La invención se refiere, por lo tanto, a una composición acuosa esterilizada con pH cercano al pH fisiológico, que comprende al menos un ácido hialurónico y al menos mepivacaína, siendo la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.
- Se entiende por ácido hialurónico, ácido hialurónico, reticulado o no reticulado, en solitario o en mezcla, eventualmente modificado químicamente por sustitución, en solitario o en mezcla, eventualmente en forma de una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- Se entiende por mepivacaína, la mepivacaína o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 30 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 0,1 y 50, $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 0,5 y 40, $0,5 \leq [HA]/[MEPI] \leq 40$.
- 40 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 1 y 30, $1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 30$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 20, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20$.
- 45 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre $7/3$ y $26/3$, $7/3 \leq [HA]/[MEPI] \leq 26/3$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y $20/3$, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20/3$.
- 50 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y $10/3$, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 10/3$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de 20.
- 55 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de $26/3$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de $20/3$.
- 60 En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de $10/3$.
- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de $7/3$.

- En una realización, la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], [HA]/[MEPI] es de 2.
- 5 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,05 mg/g y 45 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,1 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,2 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,5 mg/g y 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 15 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 6 mg/g de peso total de dicha composición.
- 25 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 2 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 6 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 25 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 3 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 4 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- 35 En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 6 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 40 En una realización, la mepivacaína se selecciona entre el grupo que comprende la mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En una realización, la mepivacaína se selecciona entre el grupo constituido por clorhidrato de mepivacaína racémica, mepivacaína racémica, clorhidrato de (R)-mepivacaína, clorhidrato de (S)-mepivacaína, (R)-mepivacaína y (S)-mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 45 En una realización, la mepivacaína es clorhidrato de mepivacaína racémica.
- En una realización, la mepivacaína es clorhidrato de (R)-mepivacaína.
- En una realización, la mepivacaína es clorhidrato de (S)-mepivacaína.
- En una realización, la mepivacaína es mepivacaína racémica.
- En una realización, la mepivacaína es (R)-mepivacaína.
- En una realización, la mepivacaína es (S)-mepivacaína.
- 50 En una realización, la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 2 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 4 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 55 En una realización, la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 5 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 10 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- 60 En una realización, la concentración de ácido hialurónico [HA] es de 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido total de ácido hialurónico está comprendido entre el 0,2 y el 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido total de ácido hialurónico es superior o igual al 1 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.

- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende al menos un ácido hialurónico no reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende al menos un ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 5 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende al menos un ácido hialurónico co-reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende al menos un ácido hialurónico modificado químicamente por sustitución, reticulado o no reticulado, o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 10 En una realización, el ácido hialurónico está doblemente reticulado, tal como se describe en la solicitud de patente WO2000/046253 a nombre de Fermentech Medical Limited.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende una mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticulado y no reticulado.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende una mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticulados.
- 15 En una realización, la mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticulados es una mezcla monofásica tal como la descrita en la solicitud de patente WO2009/071697 a nombre de la solicitante.
- En una realización, la mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticulados es una mezcla obtenida mediante mezcla de varios ácidos hialurónicos, o una de sus sales, de masas moleculares diferentes previamente a su reticulación, tal como se describe en la solicitud de patente WO2004/092222 a nombre de Cornéal Industrie.
- 20 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende al menos un ácido hialurónico, o una de sus sales, sustituida por un grupo que aporta propiedades lipófila o hidratante, como por ejemplo los ácidos hialurónicos sustituidos tales como los descritos en la solicitud de patente FR 2 983 483 a nombre de la solicitante.
- 25 En una realización, el ácido hialurónico está en forma de sal de sodio o de potasio.
- Se denomina Mw o «masa molecular», la masa molecular media en peso de los polímeros, medida en Daltons.
- En una realización, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 0,01 MDa y 5 MDa.
- 30 En una realización, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 0,1 MDa y 3,5 MDa.
- 35 En una realización, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 1 MDa y 3 MDa.
- En una realización, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico es de 1 MDa.
- En una realización, la composición de acuerdo con la invención se caracteriza porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico es de 3 MDa.
- 40 En la presente invención, la tasa de reticulación X, se define como siendo igual a la relación:

$$X = \frac{\text{(Número de moles de agente reticulante introducidos en el medio de reacción)}}{\text{(Número de moles de unidad disacáridica introducidos en el medio de reacción)}}$$

- 45 En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,001 y 0,5.
- En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,01 y 0,4.
- En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,1 y 0,3.
- 50 En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,06.
- En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,07.
- En una realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,12.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende, además, otro polisacárido.
- 55 En una realización, este otro polisacárido se selecciona entre el grupo constituido por la celulosa y sus derivados y/o el ácido algínico o una de sus sales.
- La composición acuosa es esterilizada, es decir que se somete después de su preparación a una etapa de esterilización, efectuándose dicha etapa de esterilización mediante calor, calor húmedo,

- radiación gamma (γ), o mediante un haz de electrones acelerados (*Electron-beam*).
 En una realización, la etapa de esterilización se realiza mediante autoclavaje al vapor.
 En una realización, la esterilización por autoclavaje al vapor se realiza a una temperatura de 121 a 134 °C, durante un periodo adaptado a la temperatura.
- 5 Por ejemplo, la esterilización por autoclavaje al vapor se realiza a una temperatura comprendida entre 127 y 130 °C durante un periodo comprendido entre 1 y 20 min.
 En una realización, la etapa de esterilización se realiza mediante irradiación con radiación gamma (γ).
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende además al menos un antioxidante.
- 10 La invención igualmente se refiere, por lo tanto, a una composición acuosa esterilizada, que comprende al menos un ácido hialurónico, al menos de la mepivacaína y al menos un antioxidante, siendo la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: [HA]/[MEPI] superior a 0,1; $0,1 < [HA]/[MEPI]$.
- 15 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el al menos un antioxidante se selecciona entre los polioles.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque los polioles se seleccionan entre el grupo constituido por glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol, manitol, eritritol, maltitol y lactitol, en solitario o en mezcla.
- 20 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque los polioles se seleccionan entre el grupo constituido por manitol, sorbitol, maltitol y glicerol, en solitario o en mezcla.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque los polioles se seleccionan entre el grupo constituido por manitol y sorbitol, en solitario o en mezcla.
- 25 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es manitol.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es sorbitol.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es maltitol.
- 30 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es glicerol.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el antioxidante es una mezcla de manitol y de sorbitol.
- 35 De manera general, el manitol, al igual que el sorbitol, en solitario o en mezcla:
- proporcionan una buena resistencia a la degradación por la esterilización al vapor ;
 - tienen un fuerte poder antioxidante ;
 - se disuelven fácilmente en composiciones de ácido hialurónico.
- 40 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 15 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 20 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- 55 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de poliol es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 60 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza

- porque el poliol es glicerol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es maltitol.
- 5 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el poliol es glicerol y su contenido es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque la mepivacaína es liberada libremente *in vivo*.
- 10 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicha composición comprende además al menos un compuesto adicional.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre 0,1 y 100 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre 1 y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es dimetilsulfona, en lo sucesivo DMS.
- 20 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es una sal hidrosoluble de octasulfato de sacarosa, en lo sucesivo SOS.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es un derivado de vitamina C.
- En una realización, el derivado de vitamina C es una sal de ascorbil fosfato de magnesio, en lo sucesivo MAP.
- 25 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto adicional pertenece a la familia de las catecolaminas.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el compuesto adicional que pertenece a la familia de las catecolaminas, es epinefrina.
- 30 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre el 0,01 y el 10 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre el 0,1 y el 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 35 En una realización, el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,01 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 40 En una realización, el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, el compuesto adicional es dimetilsulfona y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En una realización, el compuesto adicional es una sal hidrosoluble de octasulfato de sacarosa y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, el compuesto adicional es una sal de ascorbil fosfato de magnesio y su contenido está comprendido entre 0,3 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- La invención igualmente se refiere a un procedimiento de fabricación de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención.
- 50 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende al menos:
- Una etapa de hidratación en una solución tampón con pH cercano al pH fisiológico de al menos un ácido hialurónico o una de sus sales, en solitario o en mezcla, para obtener un hidrogel,

55 - Una etapa de incorporación de la mepivacaína en solución acuosa con el hidrogel obtenido en la etapa anterior,

 - Una etapa de homogeneización, y
 - Una etapa de esterilización.
- 60 En una realización, el ácido hialurónico está en forma de fibras.
- En una realización, el ácido hialurónico está en forma de laminillas.

- En una realización, la solución tampón es una solución acuosa de tampón fosfato.
 En una realización, el pH de la solución de mepivacaína se ajusta a un valor comprendido entre 6,5 y 7 antes de su introducción en el gel y/o hidrogel.
- 5 En una realización, la solución de mepivacaína se incorpora en el gel de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa 13/52971 a nombre de la solicitante.
 En una realización, el pH del gel y/o hidrogel se ajusta a un valor comprendido entre 7,7 y 8 antes de la introducción de la solución de mepivacaína cuyo pH no está ajustado.
 En una realización, la solución de mepivacaína se incorpora en el gel de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2010/015901 a nombre de Allergan.
- 10 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de hidratación se realiza a temperatura ambiente.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de homogeneización se realiza a temperatura ambiente.
- 15 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende, además, al menos una etapa de envasado de la mezcla homogeneizada en jeringas.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de envasado de la mezcla homogeneizada en viales unidosos.
 En una realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende al menos una etapa de esterilización.
- 20 En una realización, dicha etapa de esterilización se efectúa después de la etapa de envasado.
 En una realización, dicha etapa de esterilización se efectúa con calor, calor húmedo, radiación gamma (γ), o por haz de electrones acelerados (*Electron-beam*).
 En una realización, la etapa de esterilización se realiza después del envasado por autoclavaje al vapor.
- 25 En una realización, la etapa de esterilización se realiza después del envasado mediante irradiación con radiación gamma (γ) o por haz de electrones acelerados (*Electron-beam*).
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la esterilización por autoclavaje al vapor se realiza después del envasado a una temperatura de 121 a 134 °C, durante un periodo adaptado a la temperatura.
- 30 Por ejemplo la esterilización por autoclavaje al vapor se realiza a una temperatura comprendida entre 127 y 130 °C durante un periodo comprendido entre 1 y 20 min.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de reticulación.
- 35 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de reticulación se sitúa entre la etapa de hidratación y la etapa de incorporación de la mepivacaína.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de reticulación se realiza por medio de al menos un agente de reticulación.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el agente de reticulación es bi- o polifuncional.
- 40 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el agente de reticulación bi- o polifuncional se selecciona entre el grupo constituido por éter de etilenglicoldiglicidilo, éter de butanodioldiglicidilo (BDDE), éter de poliglicerolpoliglicidilo, éter de polietilenglicoldiglicidilo, éter de polipropilenglicoldiglicidilo, un bis- o poliepoxi tal como 1,2,3,4-diepoxi butano o 1,2,7,8-diepoxi octano, una dialquilsulfona, la divinilsulfona, el formaldehído, la epiclorhidrina o bien también glutaraldehído, las carbodiimidas tales como por ejemplo el clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC).
- 45 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el agente de reticulación bifuncional es éter de butanodioldiglicidilo (BDDE) o el 1,2,7,8-diepoxi octano.
 En una realización, el procedimiento de fabricación de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de reticulación se pone en práctica de acuerdo con las técnicas conocidas por el experto en la materia.
- 50 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende, después de la etapa de reticulación, al menos una etapa de purificación y lavado puesta en práctica de acuerdo con las técnicas conocidas por el experto en la materia.
- 55 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de incorporación de al menos un antioxidante.
 En una realización, el al menos un antioxidante se selecciona entre los polioles.
 En una realización, los polioles se seleccionan entre el grupo constituido por el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol y lactitol, en solitario o en mezcla.
- 60 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de mezcla de una solución de al menos un compuesto adicional con el hidrogel obtenido en la etapa de hidratación.
 En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de

- mezcla de una solución de al menos un compuesto adicional con el hidrogel obtenido en la etapa de hidratación se sitúa antes de la etapa de homogeneización.
- En una realización, el procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque la etapa de mezcla de una solución de al menos un compuesto adicional con el hidrogel obtenido en la etapa de hidratación se realiza a una temperatura adaptada al procedimiento de fabricación. En una realización, ésta se realiza a temperatura ambiente.
- 5 La invención también se refiere a un procedimiento de obtención de una composición acuosa esterilizada de ácido hialurónico que comprende un anestésico local, teniendo dicha composición propiedades reológicas, después de la esterilización con calor, superiores a las propiedades reológicas de una composición que comprende lidocaína, caracterizado porque la lidocaína se sustituye por una cantidad equivalente, a un mismo pH, de mepivacaína.
- 10 Se entiende por cantidad equivalente ya sea una cantidad equivalente en masa, en moles o de biodisponibilidad equivalente a un pH cercano al pH fisiológico.
- En dicho procedimiento, la composición obtenida se define como la composición de acuerdo con la invención.
- 15 La invención también se refiere a la utilización de la mepivacaína en sustitución de la lidocaína en cantidad equivalente para obtener una composición de ácido hialurónico que comprende un anestésico local cuyas propiedades reológicas, después de esterilización con calor, son superiores a las propiedades reológicas de una misma composición de ácido hialurónico que comprende la lidocaína.
- 20 En dicha utilización, la composición obtenida se define como la composición de acuerdo con la invención.
- Se entiende por cantidad equivalente ya sea una cantidad equivalente en masa, en moles o de biodisponibilidad equivalente.
- 25 Se entiende por ácido hialurónico, el ácido hialurónico, reticulado o no reticulado, en solitario o en mezcla, eventualmente modificado químicamente por sustitución, en solitario o en mezcla, eventualmente en forma de una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- Se entiende por anestésico local, un anestésico local o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- Se entiende por mepivacaína, la mepivacaína o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 30 Se entiende por lidocaína, la lidocaína o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- Se entiende por propiedades reológicas, el módulo elástico (G') y/o la viscosidad (η).
- Se entiende por propiedades reológicas superiores, que los valores del módulo elástico y/o de la viscosidad son más elevados.
- 35 Se entiende por «en sustitución» la formulación de geles en los cuales está incorporada la mepivacaína en lugar de la lidocaína.
- La invención igualmente se refiere a la utilización de la mepivacaína para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa esterilizada inyectable de ácido hialurónico durante la esterilización con calor.
- 40 La invención igualmente se refiere a la utilización de la mepivacaína para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa de ácido hialurónico que comprende un anestésico local durante la esterilización con calor.
- La invención igualmente se refiere a la utilización de la mepivacaína en una composición acuosa de ácido hialurónico, presentando dicha composición una degradación de las propiedades reológicas durante la esterilización con calor inferior a la de una misma composición de ácido hialurónico que comprende otro anestésico local.
- 45 La invención igualmente se refiere a un procedimiento de mejora de la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico durante la esterilización con calor, caracterizado porque dicha composición comprende la mepivacaína.
- La invención igualmente se refiere a un procedimiento de mejora de la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico que comprende un anestésico local durante la esterilización con calor, caracterizado porque dicha composición comprende la mepivacaína.
- 50 La invención igualmente se refiere a un procedimiento de mejora de la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico que comprende un anestésico local, mediante sustitución de la lidocaína por una cantidad equivalente de mepivacaína.
- 55 En una realización, las utilidades o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína se utiliza en cantidad equivalente.
- En una realización, las utilidades o los procedimientos se caracterizan porque la esterilización se realiza mediante autoclavaje al vapor.
- 60 En una realización, las utilidades o los procedimientos se caracterizan porque el otro anestésico local se selecciona entre el grupo constituido por la lidocaína y la prilocaína.
- En una realización, las utilidades o los procedimientos se caracterizan porque el otro anestésico

- local es la lidocaína.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición comprende además uno o varios poliol(es).
- 5 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque uno o varios poliol(es) se (son) selecciona(dos) entre el grupo constituido por glicerol, sorbitol, propilenglicol, xilitol, manitol, eritritol, maltitol y lactitol, en solitario o en mezcla.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque uno o varios poliol(es) se (son) selecciona(dos) entre el grupo constituido por el manitol, el sorbitol, el maltitol y el glicerol, en solitario o en mezcla.
- 10 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque uno o varios poliol(es) se (son) selecciona(dos) entre el grupo constituido por el manitol y el sorbitol, en solitario o en mezcla.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el manitol.
- 15 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el sorbitol.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el maltitol.
- 20 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el glicerol.
- 25 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 15 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 35 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el o los polioles tienen un contenido de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 40 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol y su contenido es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
- 55 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 60 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol y su contenido es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol

- y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 10 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
- 5 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol y su contenido es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 10 y 25 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el glicerol y su contenido es de 35 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la etapa de esterilización se realiza mediante autoclavaje al vapor a una temperatura comprendida entre 121 a 134 °C, durante un periodo adaptado a la temperatura.
- 25 Por ejemplo la esterilización por autoclavaje al vapor se realiza a una temperatura comprendida entre 127 y 130 °C durante un periodo comprendido entre 1 y 20 min.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición comprende además un antioxidante.
- 30 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ es superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 0,1 y 50, $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.
- 35 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 0,5 y 40, $0,5 \leq [HA]/[MEPI] \leq 40$.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 1 y 30, $1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 30$.
- 40 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 20, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20$.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 7/3 y 26/3, $7/3 \leq [HA]/[MEPI] \leq 26/3$.
- 45 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 20/3, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20/3$.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 10/3, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 10/3$.
- 50 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de 20.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de 26/3.
- 55 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de 20/3.
- 60 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es de 20/3.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI],

- [HA]/[MEPI] es de 10/3.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], [HA]/[MEPI] es de 7/3.
- 5 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI], [HA]/[MEPI] es de 2.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,05 mg/g y 45 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,1 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,2 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,5 mg/g y 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 15 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 25 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 6 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 2 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 6 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- 35 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 3 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 4 mg/g de peso total de dicha composición.
- 40 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 5 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 6 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de mepivacaína [MEPI] es de 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína se selecciona entre el grupo que comprende la mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína se selecciona entre el grupo constituido por el clorhidrato de mepivacaína racémica, la mepivacaína racémica, el clorhidrato de (R)-mepivacaína, el clorhidrato de (S)-mepivacaína, la (R)-mepivacaína y la (S)-mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 50 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es clorhidrato de mepivacaína racémica.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es clorhidrato de (R)-mepivacaína.
- 55 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es clorhidrato de (S)-mepivacaína.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la mepivacaína racémica.
- 60 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la (R)-mepivacaína.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la (S)-mepivacaína.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de

- ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 2 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 4 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 5 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 5 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 10 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la concentración de ácido hialurónico [HA] es de 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total de ácido hialurónico está comprendido entre el 0,2 y el 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total de ácido hialurónico es superior o igual al 1 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 15 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico no reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 20 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico co-reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico modificado químicamente por sustitución y reticulado, o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 25 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico modificado químicamente por sustitución y reticulado, o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico está doblemente reticulado tal como se describe en la solicitud de patente WO2000/046253 a nombre de Fermentech Medical Limited.
- 30 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende una mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticuladas.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticuladas es una mezcla monofásica tal como la descrita en la solicitud de patente WO2009/071697 a nombre de la solicitante.
- 35 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticuladas es una mezcla obtenida mediante mezcla de varios ácidos hialurónicos, o una de sus sales, de masas moleculares diferentes previamente a su reticulación, tal como se describe en la solicitud de patente WO2004/092222 a nombre de Cornéal Industrie.
- 40 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende al menos un ácido hialurónico, o una de sus sales, sustituida por un grupo que aporta propiedades lipófila o hidratante, como por ejemplo los ácidos hialurónicos sustituidos tales como los descritos en la solicitud de patente FR 2 983 483 a nombre de la solicitante.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico está en forma de sal de sodio o de potasio.
- 45 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 0,01 MDa y 5 MDa.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 0,1 MDa y 3,5 MDa.
- 50 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 1 MDa y 3 MDa.
 En una realización las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico es de 1 MDa.
 En una realización las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Mw del al menos un ácido hialurónico es de 3 MDa.
- 55 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,001 y 0,5.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,01 y 0,4.
- 60 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,1 y 0,3.
 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,08.

- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,06.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,12.
- 5 En una realización, la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende, además, otro polisacárido.
- En una realización, este otro polisacárido se selecciona entre el grupo constituido por la celulosa y sus derivados y/o el ácido algínico o una de sus sales.
- 10 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende, además, otro polisacárido.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención comprende, además, otro polisacárido seleccionado entre el grupo constituido por celulosa y sus derivados y/o ácido algínico o una de sus sales.
- 15 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende además al menos un compuesto adicional.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido de compuesto adicional en la composición está comprendido entre 0,1 y 100 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido de compuesto adicional en la composición está comprendido entre 1 y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es dimetilsulfona, en lo sucesivo DMS.
- 25 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es una sal hidrosoluble de octasulfato de sacarosa, en lo sucesivo SOS.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es un derivado de la vitamina C.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el derivado de la vitamina C es una sal de ascorbil fosfato de magnesio, en lo sucesivo MAP.
- 30 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional pertenece a la familia de las catecolaminas.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional que pertenece a la familia de las catecolaminas, es epinefrina.
- 35 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre el 0,01 y el 10 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido de compuesto adicional está comprendido entre el 0,1 y el 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 40 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,01 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total de compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es la dimetilsulfona y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es una sal hidrosoluble de octasulfato de sacarosa y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 55 En una realización, las utilizaciones o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es una sal de ascorbil fosfato de magnesio y su contenido está comprendido entre 0,3 y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición acuosa esterilizada para la formulación de una composición de relleno de arrugas, de corrección de defectos cutáneos o voluminizante (pómulos, mentón, labios).
- 60 La invención también se refiere a una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, para su utilización en relleno de arrugas y/o en corrección de defectos cutáneos.
- La invención también se refiere a la utilización de una composición acuosa esterilizada para la

formulación de una composición inyectable en una articulación en sustitución o como complemento de líquido sinovial deficiente.

La invención también se refiere a una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, para su utilización en sustitución o como complemento de líquido sinovial deficiente.

5 La invención también se refiere a la utilización de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, para la formulación de una composición para el relleno de arrugas.

La invención también se refiere a la utilización de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, para la formulación de una composición de viscosuplementación.

10 La invención también se refiere a una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, para su utilización como medicamento.

Las aplicaciones previstas son, más particularmente, las aplicaciones comúnmente extendidas en el marco de los viscoelásticos inyectables y de los polisacáridos utilizados o potencialmente utilizables en las patologías o tratamiento siguientes:

15 - Inyecciones estéticas a nivel del rostro: de relleno de arrugas, defectos cutáneos o voluminizantes (pómulos, mentón, labios);

- Inyecciones voluminizantes a nivel del cuerpo: aumento de senos y glúteos, aumento del punto G, vaginoplastia, reconstrucción de los labios vaginales, aumento del tamaño del pene;

20 - Tratamiento de la artrosis, inyección en la articulación en sustitución o como complemento del líquido sinovial deficiente;

- Inyección periuretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia esfinteriana;

- Inyección post-quirúrgica para evitar las adhesiones peritoneales concretamente;

25 - Inyección posteriormente a una la cirugía de la presbicia mediante incisiones esclerales con láser;

- Inyección en la cavidad vítrea;

- Inyección en el transcurso de cirugía de cataratas;

- Inyección en las partes genitales.

30 Más particularmente, en cirugía estética, en función de sus propiedades viscoelásticas y de persistencia, la composición acuosa esterilizada obtenida de acuerdo con el procedimiento de la invención podrá utilizarse:

35 - para el relleno de las líneas de expresión, medias o profundas, e inyectarse con agujas de diámetro fino (calibre 27 por ejemplo) ;

- como voluminizante con una inyección con agujas de diámetro más grande, de calibre 22 a 26 por ejemplo, y más largas (30 a 40 mm por ejemplo); en este caso, su carácter cohesivo permitirá garantizar su mantenimiento en el emplazamiento de la inyección.

40 La composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención tiene también una aplicación importante en cirugía articular y en cirugía dental para el relleno de los bolsillos periodontales por ejemplo.

Estos ejemplos de utilización no son en absoluto limitantes, estando la composición acuosa esterilizada de acuerdo con la presente invención prevista más ampliamente para:

45 - rellenar volúmenes;

- generar espacios dentro de ciertos tejidos, favoreciendo de este modo su funcionamiento óptimo;

- reemplazar líquidos fisiológicos deficientes.

50 La invención también se refiere a un kit que comprende una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, envasada en jeringas y esterilizadas después del envasado.

La invención también se refiere a un kit que comprende una composición acuosa esterilizada de acuerdo con la invención, envasada en viales unidos y esterilizada después del envasado.

55 EJEMPLOS

a) Fabricación de los geles

- Geles de ácido hialurónico no reticulado
Fibras de hialuronato de sodio (NaHA) de calidad inyectable se pesan en un recipiente. Se añade una solución acuosa de tampón fosfato, el conjunto se homogeneiza durante aproximadamente 1 hora con la espátula, a temperatura ambiente y a una presión atmosférica de 900 mmHg.
- 5 - Geles de ácido hialurónico reticulado
Los geles que comprenden ácido hialurónico reticulado se obtienen de acuerdo con el modo operatorio descrito en la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de la solicitante a partir de fibras de hialuronato de sodio (NaHA) y de éter de butanodioldiglicidilo (BDDE).
- 10 - Geles de ácido hialurónico reticulado e interpenetrado
Los geles que comprenden ácido hialurónico reticulado e interpenetrado se obtienen de acuerdo con el modo operatorio descrito en la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de la solicitante.
- Geles de ácido hialurónico co-reticulado
Los geles que comprenden ácido hialurónico co-reticulado se obtienen de acuerdo con el modo operatorio descrito en la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.
- 15 - Anestésicos locales
Los anestésicos locales son solubilizados en una solución de tampón fosfato estabilizada a un pH cercano al pH fisiológico antes de su incorporación en los geles de ácido hialurónico reticulado o no reticulado.
- 20 - Antioxidantes y compuestos adicionales
Los antioxidantes o los compuestos adicionales son solubilizados en una solución de tampón fosfato antes de su incorporación en los geles de ácido hialurónico reticulado o no reticulado.
- Esterilización
Las composiciones obtenidas de este modo son envasadas en jeringas que son esterilizadas mediante autoclavaje al vapor (T=121 °C, 10 min).
- 25 b) Medidas de las propiedades reológicas
Las componentes elásticas G', de las composiciones que comprenden el ácido hialurónico reticulado o no reticulado antes y después de la esterilización por autoclavaje al vapor se midieron en un reómetro TA Instrument AR 2000 Ex, en oscilación a 25 °C, estando los valores de la componente elástica G' registrados a una frecuencia de 1 Hz.
- 30 La viscosidad η de las composiciones se mide en reómetro TA Instruments AR 2000 Ex, en tensión impuesta a 25 °C. El valor de viscosidad se registra a una tensión de 0,02 s⁻¹.
- 35 En los ejemplos que siguen las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; PRILO: prilocaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.
- Ejemplo 1:
- 40 El ejemplo 1 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de diferentes masas moleculares, a diferentes concentraciones no reticulado o reticulado y a diferentes tasas de reticulación.
- 45 Ejemplo 1-a:
El ejemplo 1-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3x10⁶ Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación X=0,12.
- 50 La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 6,67 a 2.
Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).
El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:
- 55
$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

e Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

5 El porcentaje de pérdida en la esterilización Y o Y' de la componente G' se calcula de la siguiente manera:

% de pérdida = G' antes de la esterilización - G' después de la esterilización / G' antes de la esterilización

10

Tabla 1

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
1	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
2	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	32
3	LIDO	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	13
4	LIDO	10	ninguno	0	ninguno	0	2	-4
5	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	34
6	MEPI	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	26
7	MEPI	10	ninguno	0	ninguno	0	2	24
8	PRILO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	25
9	PRILO	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	2

A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación X=0,12 están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína o de la prilocaína y esto sea cual sea la relación.

15

Ejemplo 1-b:

El ejemplo 1-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 1.10⁶ Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación de X= 0,07.

20

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 6,67 a 3,33.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

25

La tabla 2 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; PRILO: prilocaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

30

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

35

Tabla 2

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
10	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
11	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	37
12	LIDO	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	28
13	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	41
14	MEPI	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	40
15	PRILO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	26

5 Como en el ejemplo 1-a, pero en presencia de ácido hialurónico de menor masa molecular media en peso y a una tasa de reticulación más baja, los resultados obtenidos se confirman sea cual sea la relación.

Como los mejores resultados se obtuvieron en presencia de lidocaína o de mepivacaína, el estudio continuará comparando los resultados obtenidos únicamente en presencia de mepivacaína o de lidocaína.

10 Ejemplo 1-c:

El ejemplo 1-c ilustra la influencia de diferentes anestésicos sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación $X=0,06$.

15 La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

20 La tabla 3 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; %; G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 \cdot (Y-Y')/Y$$

25 siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 3

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
16	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
17	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-1
18	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	12

30

Los resultados obtenidos en el ejemplo 1-a se confirman con el ácido hialurónico de igual masa molecular media en peso, a la misma concentración pero con una tasa de reticulación inferior. Los resultados obtenidos en el ejemplo 1-b son igualmente confirmados con el ácido hialurónico de peso

molecular medio superior, a la misma concentración y a una tasa de reticulación comparable.

Ejemplo 1-d:

5 El ejemplo 1-d ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da a una concentración de 20 mg/g, no reticulado.

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 20 a 2.

10 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

La tabla 4 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de η: % de mejora de la viscosidad η con respecto a la composición de referencia.

15 El porcentaje de mejora de la viscosidad η se define como siendo:

$$\% \text{ de mejora de } \eta = 100 * (Z-Z')/Z$$

siendo Z = porcentaje de pérdida en la esterilización de la viscosidad η de la composición de referencia

20 y la Z' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la viscosidad η de la composición ensayada.

Tabla 4

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de η
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
19	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
20	LIDO	1	ninguno	0	ninguno	0	20	-29
21	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-44
22	LIDO	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	-48
23	LIDO	10	ninguno	0	ninguno	0	2	-49
24	MEPI	1	ninguno	0	ninguno	0	20	-21
25	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-37
26	MEPI	6	ninguno	0	ninguno	0	3,33	-44
27	MEPI	10	ninguno	0	ninguno	0	2	-46

25 Los resultados obtenidos en los ejemplos 1-a y 1-c se confirman con el ácido hialurónico de igual masa molecular media en peso a la misma concentración pero no reticulado sea cual sea la relación.

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico a una concentración de 20 mg/g están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína o de prilocaína, a concentraciones equivalentes, y sean cuales sean la relación, la masa molecular media en peso y la tasa de reticulación.

30 Ejemplo 2:

El ejemplo 2 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de un antioxidante sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de diferentes masas moleculares, a diferentes concentraciones no reticulado o reticulado y a diferentes tasas de reticulación.

35

Ejemplo 2-a:

El ejemplo 2-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da con una tasa de reticulación X =0,12 a una

concentración de 20 mg/g.

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 20 a 2.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

5

La tabla 5 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; PRILO: prilocaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

10

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y - Y') / Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

15

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 5

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
28	ninguno	0	MAN	35	ninguno	0	n/a	0
29	LIDO	1	MAN	35	ninguno	0	20	11
30	LIDO	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-36
31	LIDO	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-85
32	LIDO	10	MAN	35	ninguno	0	2	-96
33	MEPI	1	MAN	35	ninguno	0	20	19
34	MEPI	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-7
35	MEPI	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-34
36	MEPI	10	MAN	35	ninguno	0	2	-50
37	PRILO	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-60
38	PRILO	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-92

20

A concentraciones equivalentes en presencia de manitol, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3×10^6 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X=0,12$ están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína o de prilocaína y esto sea cual sea la relación.

25

Ejemplo 2-b:

El ejemplo 2-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de un antioxidante sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 1×10^6 Da a una concentración de 20 mg/g, con una tasa de reticulación de $X=0,07$.

30

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 6,67 a 3,33.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

35

La tabla 6 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; PRILO: prilocaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de

referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

5

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 6

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
39	ninguno	0	MAN	35	ninguno	0	n/a	0
40	LIDO	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-49
41	LIDO	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-83
42	MEPI	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-23
43	MEPI	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-52
44	PRILO	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-63

10

Como en el ejemplo 2-a, pero en presencia de ácido hialurónico de menor masa molecular media en peso y a una tasa de reticulación más baja, los resultados obtenidos se confirman sea cual sea la relación.

Habiéndose obtenido los mejores resultados en presencia de lidocaína o de mepivacaína, el resto del estudio se realizó únicamente comparando los resultados obtenidos en presencia de mepivacaína o de lidocaína.

15

Ejemplo 2-c:

El ejemplo 2-c ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de un antioxidante sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación X=0,06.

20

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 3,33.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

25

La tabla 7 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

30

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

35

Tabla 7

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o [HA]/[AL]	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)		
45	ninguno	0	MAN	35	ninguno	0	n/a	0
46	LIDO	3	MAN	35	ninguno	0	3,33	-168
47	MEPI	3	MAN	35	ninguno	0	3,33	-95

5 Los resultados obtenidos en el ejemplo 2-a se confirman con el ácido hialurónico de igual masa molecular media en peso, a la misma concentración pero con una tasa de reticulación inferior. Los resultados obtenidos en el ejemplo 2-b también se confirman con el ácido hialurónico de masa molecular media en peso superior, a la misma concentración con una tasa de reticulación cercana.

Ejemplo 2-d:

10 El ejemplo 2-d ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da a una concentración de 20 mg/g, no reticulado.

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 20 a 2.

15 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato.

La tabla 8 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; MEPI: mepivacaína, HA, ácido hialurónico; % de η : % de mejora de la viscosidad η con respecto a la composición de referencia.

20 El porcentaje de mejora de la viscosidad η se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } \eta = 100 * (Z-Z')/Z$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la viscosidad η de la composición de referencia

25 y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la viscosidad de la composición ensayada.

Tabla 8

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o [HA]/[AL]	% de η
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)		
48	ninguno	0	MAN	35	ninguno	0	n/a	0
49	LIDO	1	MAN	35	ninguno	0	20	-50
50	LIDO	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-66
51	LIDO	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-69
52	LIDO	10	MAN	35	ninguno	0	2	-70
53	MEPI	1	MAN	35	ninguno	0	20	-43
54	MEPI	3	MAN	35	ninguno	0	6,67	-62
55	MEPI	6	MAN	35	ninguno	0	3,33	-67
56	MEPI	10	MAN	35	ninguno	0	2	-68

Los resultados obtenidos en los ejemplos 2-a y 2-c se confirman con el ácido hialurónico de igual masa molecular media en peso, a la misma concentración pero no reticulado sea cual sea la relación.

A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico a una concentración de 20 mg/g que comprenden manitol están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína o de la prilocaína y sean cuales sean la relación, la masa molecular media en peso y la tasa de reticulación.

5

Ejemplo 3:

El ejemplo 3 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de una sal de ascorbil fosfato de magnesio, en lo sucesivo MAP, sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico a diferentes tasas de reticulación.

10

Ejemplo 3-a

El ejemplo 3-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de MAP sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

15

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

20

La tabla 9 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; MAP: ascorbil fosfato de magnesio; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

25

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

30

Tabla 9

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
57	ninguno	0	ninguno	0	MAP	0,3	n/a	0
58	LIDO	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	-42
59	MEPI	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	-28

En presencia de MAP, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,06$ y a una concentración de 20 mg/g están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína, a concentraciones equivalentes, a una relación [HA]/[MEPI] de 6,67.

35

Ejemplo 3-b

El ejemplo 3-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de MAP sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,06$ a una concentración de 20 mg/g.

40

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

45

La tabla 10 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; MAP: ascorbil fosfato de magnesio; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

50

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

% de mejora de G' = 100 * (Y-Y')/Y

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia
 y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

5

Tabla 10

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
60	ninguno	0	ninguno	0	MAP	0,3	n/a	0
61	LIDO	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	-42
62	MEPI	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	-29

10

Los resultados obtenidos en el ejemplo 3-a se confirman con el ácido hialurónico de igual masa molecular media en peso, a la misma concentración y a la misma relación [HA]/[MEPI], pero a una tasa de reticulación inferior.

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico a una concentración de 20 mg/g en presencia de MAP están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína a concentración equivalente, y esto sea cual sea la tasa de reticulación.

15

Ejemplo 4:

El ejemplo 4 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia del manitol y del SOS sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da con una tasa de reticulación X=0,12 a una concentración de 20 mg/g.

20

La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

25

La tabla 11 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; SOS: octasulfato de sacarosa; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

30

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

% de mejora de G' = 100 * (Y-Y')/Y

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

35

Tabla 11

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
63	ninguno	0	MAN	35	SOS	1	n/a	0
64	LIDO	3	MAN	35	SOS	1	6,67	-21
65	MEPI	3	MAN	35	SOS	1	6,67	-14

A concentraciones equivalentes, en presencia del manitol y del SOS, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico a una

concentración de 20 mg/g están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína a una relación de 6,67.

Ejemplo 5

5 El ejemplo 5 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol y de MAP sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

Ejemplo 5-a

10 El ejemplo 5-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol y de MAP a una concentración de 0,3 mg/g, sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

15 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

20 La tabla 12 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; MAP: ascorbil fosfato de magnesio; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

25 siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 12

Nº	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
66	ninguno	0	MAN	35	MAP	0,3	n/a	0
67	LIDO	3	MAN	35	MAP	0,3	6,67	-30
68	MEPI	3	MAN	35	MAP	0,3	6,67	-20

30 A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico a una concentración de 20 mg/g en presencia del manitol y del MAP a una concentración de 0,3 mg/g están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína a una relación de 6,67.

35 Ejemplo 5-b

El ejemplo 5-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia del manitol y del MAP a una concentración de 0,7 mg/g, sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

40 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

45 La tabla 13 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; MAN: manitol; CA: Compuesto adicional; MAP: ascorbil fosfato de magnesio; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

50 siendo Y = porcentaje de pérdida en esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,

y la Y' = porcentaje de pérdida en esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 13

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
69	ninguno	0	MAN	35	MAP	0,7	n/a	0
70	LIDO	3	MAN	35	MAP	0,07	6,67	-29
71	MEPI	3	MAN	35	MAP	0,7	6,67	-17

5 Los resultados obtenidos en el ejemplo 5-a se confirman con una concentración de MAP superior.

Ejemplo 6

10 El ejemplo 6 permite comparar la cinética de liberación de la mepivacaína con la cinética de liberación de la lidocaína introducidas, cada una, en un gel de ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación de $X = 0,12$ a una concentración de 20 mg/g. Las concentraciones iniciales de mepivacaína o de lidocaína son de 3 mg/g.

15 El protocolo de estudio de las cinéticas de liberación de los dos anestésicos locales es el mismo que el puesto en práctica en el ejemplo 5 de la solicitud de patente WO 2010/015901 a nombre de Allergan. La cinética de liberación se ha estudiado, sin embargo, a 37°C en medio suero fisiológico. Un seguimiento por espectrofotometría UV-Visible se realiza para dosificar el anestésico local presente en el gel.

En la tabla 14 a continuación, se precisan los porcentajes máxicos de lidocaína o de mepivacaína en el gel de ácido hialurónico, medidas después de diferentes tiempos de diálisis.

Tabla 14

Tiempo (h)	Lidocaína	Mepivacaína
0	0,293	0,290
1,5	0,160	0,133
5	0,109	0,100
7	0,103	0,098
23	0,091	0,086
48	0,084	0,077
72	0,082	0,075

20 Los resultados obtenidos anteriormente se ilustran mediante la figura 1 que es un gráfico que representa las concentraciones de lidocaína y de mepivacaína en función del tiempo de diálisis.

25 La figura 1 que representa la concentración máxica de anestésico local (lidocaína y/o mepivacaína) en función del tiempo de diálisis en horas, muestra que la cinética de liberación de la lidocaína y la de la mepivacaína son comparables.

De este modo, la cantidad biodisponible de anestésico local es equivalente ya se incorpore lidocaína o se incorpore mepivacaína.

Ejemplo 7

30 El ejemplo 7 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado realizado de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY, y a continuación o no manitol.

Ejemplo 7-a

35 El ejemplo 7-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la

esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado (que no comprende manitol) realizado de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY, a una concentración final de 20 mg/g, estando el primer gel reticulado con NaHA de masa molecular media en peso de 1.10^6 Da con una tasa de reticulación de $X=0,03$, y estando el segundo gel reticulado con NaHA de masa molecular media en peso de 3.10^6 Da con una tasa de reticulación $X=0,06$. Siendo la relación de mezcla de los 2 geles de 50/50. La relación $[HA]/[MEPI]$ o $[HA]/[AL]$ es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

La tabla 15 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G' : % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 15

N°	AL		Aox		CA		$[HA]/[MEPI]$ o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	$[HA]/[AL]$	
72	ninguno	0	NA	0	ninguno	0	n/a	0
73	LIDO	3	NA	0	ninguno	0	6,67	-9
74	MEPI	3	NA	0	ninguno	0	6,67	8

A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico reticulado e interpenetrado realizadas de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína.

Ejemplo 7-b

El ejemplo 7-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado que comprende manitol realizado de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY, a una concentración final de 20 mg/g, estando el primer gel reticulado con NaHA de masa molecular media en peso de 1.10^6 Da con una tasa de reticulación de $X=0,03$, y estando el segundo gel reticulado con NaHA de masa molecular media en peso de 3.10^6 Da con una tasa de reticulación $X=0,06$. Siendo la relación de mezcla de los 2 geles de 50/50. La relación $[HA]/[MEPI]$ o $[HA]/[AL]$ es de 6,67.

Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

La tabla 16 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G' : % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,

y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 16

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
75	ninguno	0	manitol	35	ninguno	mg/g	n/a	0
76	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-131
77	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-102

5 A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico reticulado e interpenetrado realizadas de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY y manitol están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína.

Ejemplo 8

10 El ejemplo 8 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales (con y sin manitol) sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado realizado de acuerdo con la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.

Ejemplo 8-a

15 El ejemplo 8-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales (sin manitol) sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado a una concentración final de 20 mg/g, realizada según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN: durante la reticulación (NaOH 1 %, tasa de reticulación X = 0,09, 50°C-2h30), 2 masas moleculares de NaHA se mezclan en proporción 50/50: siendo el primero de masa molecular media en peso de 1.10⁶ Da, y el segundo de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da. La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

20 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

25 La tabla 17 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico; % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$

30 siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia, y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

Tabla 17

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
78	ninguno	0	NA	0	ninguno	0	n/a	0
79	LIDO	3	NA	0	ninguno	0	6,67	22
80	MEPI	3	NA	0	ninguno	0	6,67	26

35 A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico co-reticulado realizadas de acuerdo con la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína.

Ejemplo 8-b

5 El ejemplo 8-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales (con manitol) sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado a una concentración final de 20 mg/g, realizado según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN: durante la reticulación (NaOH 1 %, tasa de reticulación X = 0,09, 50°C-2h30), 2 masas moleculares de NaHA se mezclan en proporción 50/50: siendo el primero de masa molecular media en peso de 1.10⁶ Da, y el segundo de masa molecular media en peso de 3.10⁶ Da. La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

10 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, sustituyendo la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (conservándose los compuestos adicionales).

La tabla 18 a continuación recopila las diferentes composiciones ensayadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: ácido hialurónico: % de G': % de mejora de la componente elástica G' con respecto a la composición de referencia.

15 El porcentaje de mejora de la componente elástica G' se define como sigue:

$$\% \text{ de mejora de } G' = 100 * (Y-Y')/Y$$
 siendo Y = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición de referencia,
 y la Y' = porcentaje de pérdida en la esterilización de la componente elástica G' de la composición ensayada.

20

Tabla 18

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
81	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	0
82	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-32
83	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-22

25 A concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico co-reticulado realizadas de acuerdo con la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN y manitol están menos alteradas en presencia de la mepivacaína que de la lidocaína.

Ejemplo 9

30 El ejemplo 9 ilustra la influencia de la adición de diferentes anestésicos sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de diferentes geles de ácido hialurónicos que comprenden diversos polioles.

Ejemplo 9-a

35 El ejemplo 9-a consiste en una compilación de ensayos relativos a el ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3x10⁶ Da con una tasa de reticulación X=0,06 a una concentración de 20 mg/g.

Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

40

Tabla 19

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
16	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
45	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	54

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
17	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-1
18	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	12
46	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-23
47	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	11

- 5 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X=0,06$ están menos alteradas en presencia de la mepivacaína, con respecto a la composición de referencia.

Ejemplo 9-b

- 10 El ejemplo 9-b consiste en una compilación de los ensayos relativos a ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3,2 \cdot 10^6$ Da con una tasa de reticulación $X=0,06$ a una concentración de 20 mg/g.

Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 20

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
84	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
96	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	56
90	ninguno	0	glicerol	35	ninguno	0	n/a	54
87	ninguno	0	sorbitol	35	ninguno	0	n/a	46
93	ninguno	0	maltitol	35	ninguno	0	n/a	51
85	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-9
86	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	5
97	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-1
91	LIDO	3	glicerol	35	ninguno	0	6,67	-2
88	LIDO	3	sorbitol	35	ninguno	0	6,67	-7
94	LIDO	3	maltitol	35	ninguno	0	6,67	-2
98	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	7
92	MEPI	3	glicerol	35	ninguno	0	6,67	7
89	MEPI	3	sorbitol	35	ninguno	0	6,67	8
95	MEPI	3	maltitol	35	ninguno	0	6,67	12

- 15 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3,2 \cdot 10^6$ Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X=0,06$ están menos alteradas en

presencia del mepivacaína, con respecto a la composición de referencia sea cual sea el poliol incorporado en la composición.

La composición que presenta los mejores resultados es una composición que comprende maltitol y mepivacaína.

5 Ejemplo 9-c

El ejemplo 9-c consiste en una compilación de los ensayos relativos a el ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 1.10^6 Da con una tasa de reticulación $X=0,07$ a una concentración de 20 mg/g.

10 Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 21

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
10	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
39	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	42
11	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	37
13	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	41
40	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	14
42	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	29

15 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 1.10^6 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X=0,07$ están menos alteradas en presencia de la mepivacaína, con respecto a la composición de referencia.

Ejemplo 9-d

20 El ejemplo 9-d consiste en una compilación de los ensayos relativos al ácido hialurónico de masa molecular media en peso de 3.10^6 Da con una tasa de reticulación $X=0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 22

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
1	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
28	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	39
2	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	32
5	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	34
30	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	17
34	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	35
57	ninguno	0	ninguno	0	MAP	0,3	n/a	35
58	LIDO	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	8

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
59	MEPI	3	ninguno	0	MAP	0,3	6,67	17
66	ninguno	0	manitol	35	MAP	0,3	n/a	39
2	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	32
5	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	34
30	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	17
67	LIDO	3	manitol	35	MAP	0,3	6,67	21
68	MEPI	3	manitol	35	MAP	0,3	6,67	27
69	ninguno	0	manitol	35	MAP	0,7	n/a	41
70	LIDO	3	manitol	35	MAP	0,7	6,67	24
71	MEPI	3	manitol	35	MAP	0,7	6,67	31
63	ninguno	0	manitol	35	SOS	1	n/a	40
64	LIDO	3	manitol	35	SOS	1	6,67	27
65	MEPI	3	manitol	35	SOS	1	6,67	31

- 5 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular media en peso de $3 \cdot 10^6$ Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X=0,12$ están menos alteradas en presencia de la mepivacaína, con respecto a la composición de referencia.

Ejemplo 9-e

- 10 El ejemplo 9-e consiste en una compilación de los ensayos mencionados anteriormente relativos a ácido hialurónico interpenetrado realizados de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY.
 Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 23

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
72	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
75	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	54
73	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	-9
74	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	8
76	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-4
77	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	12

- 15 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico interpenetrado realizado de acuerdo con la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY están menos alteradas en presencia de la mepivacaína, con respecto a la

composición de referencia.

Ejemplo 9-f

5 El ejemplo 9-f consiste en una compilación de los ensayos mencionados anteriormente relativos al ácido hialurónico co-reticulado realizado según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.

Todos los cálculos de % de G' se realizan tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 24

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	naturaleza	[AL] (mg/g)	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
78	ninguno	0	ninguno	0	ninguno	0	n/a	0
81	ninguno	0	manitol	35	ninguno	0	n/a	24
79	LIDO	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	22
80	MEPI	3	ninguno	0	ninguno	0	6,67	26
82	LIDO	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	-1
83	MEPI	3	manitol	35	ninguno	0	6,67	7

10

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico co-reticulado realizado según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN están menos alteradas en presencia de la mepivacaína, con respecto a la composición de referencia.

15

Ejemplo 10

El ejemplo 10 ilustra que la influencia de la adición de diferentes anestésicos sobre la alteración, durante la esterilización con calor, de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico se verifica dentro de un campo de relación $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$ y por lo menos comprendido entre 0,4 y 2500.

20

Tabla 25

N°	AL		Aox		CA		[HA]/[MEPI] o	% de G'
	[AL] naturaleza (mg/g)	naturaleza	naturaleza	[Aox] (mg/g)	naturaleza	[CA] (mg/g)	[HA]/[AL]	
84	MEPI	0,01	ninguno	0	ninguno		2500	0
85	LIDO	0,01	ninguno	0	ninguno	0	2500	-7
86	ARTI	0,01	ninguno	0	ninguno	0	2500	-14
87	PRILO	0,01	ninguno	0	ninguno	0	2500	-6
88	MEPI	25	ninguno	0	ninguno		0,4	0
89	LIDO	25	ninguno	0	ninguno	0	0,4	-34
90	ARTI	25	ninguno	0	ninguno	0	0,40	-49
91	PRILO	25	ninguno	0	ninguno	0	0,40	-52

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición acuosa esterilizada, con pH cercano al pH fisiológico, que comprende al menos un ácido hialurónico y al menos la mepivacaína, **caracterizada porque** la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ es superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$ y **porque** comprende además al menos un antioxidante seleccionado entre polioles.
- 10 2. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la relación másica entre la concentración de ácido hialurónico [HA] y la concentración de mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 0,1 y 50; $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.
- 15 3. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** de la concentración de mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 4. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la mepivacaína se selecciona entre el grupo que comprende clorhidrato de mepivacaína racémica, clorhidrato de (R)-mepivacaína, clorhidrato de (S)-mepivacaína, mepivacaína racémica, (R)-mepivacaína y (S)-mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** la concentración de ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 2 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 6. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende al menos un ácido hialurónico no reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 35 7. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada porque** comprende al menos un ácido hialurónico reticulado o una de sus sales, en solitario o en mezcla.
- 40 8. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** los polioles se seleccionan entre el grupo constituido por el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol y el lactitol, en solitario o en mezcla.
- 45 9. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada porque** comprende además al menos un compuesto adicional.
- 50 10. Procedimiento de fabricación de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos las etapas siguientes:
 - Una etapa de hidratación en una solución tampón con pH cercano al pH fisiológico de las fibras de al menos un ácido hialurónico o de una de sus sales, en solitario o en mezcla, para obtener un hidrogel,
 - Una etapa de incorporación de la mepivacaína en solución acuosa con el hidrogel obtenido en la etapa anterior,
 - Una etapa de homogeneización, y
 - Una etapa de esterilización,
caracterizado porque comprende además al menos una etapa de incorporación de al menos un antioxidante seleccionado entre polioles.
- 55 11. Procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** comprende además al menos una etapa de reticulación.
- 60 12. Utilización de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la formulación de una composición de relleno de arrugas, de corrección de defectos cutáneos o voluminizante (pómulos, mentón, labios).
13. Utilización de una composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la formulación de una composición inyectable en una articulación en sustitución o como complemento de líquido sinovial deficiente.

14. Kit que comprende una composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, envasada en jeringas y esterilizada después del envasado.
- 5 15. Composición acuosa esterilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en sustitución o como complemento de líquido sinovial deficiente.

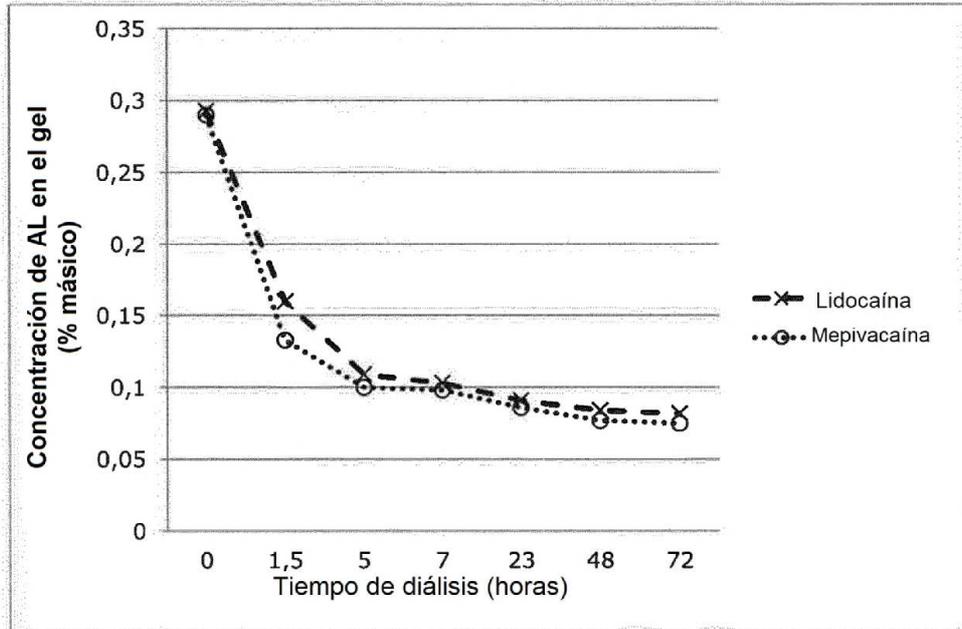


Figura 1

DOCUMENTOS INDICADOS EN LA DESCRIPCIÓN

En la lista de documentos indicados por el solicitante se ha recogido exclusivamente para información del lector, y no es parte constituyente del documento de patente europeo. Ha sido recopilada con el mayor cuidado; sin embargo, la EPO no asume ninguna responsabilidad por posibles errores u omisiones.

Documentos de patente indicados en la descripción

- WO 2005112888 A [0011]
- WO 2005067994 A [0013]
- WO 2010015901 A [0014] [0031] [0186]
- WO 2010052430 A [0015]
- WO 2012104419 A [0016] [0029] [0031]
- WO 2013186493 A [0017]
- FR 2979539 [0018]
- CN 102805882 [0019]
- EP 2484387 A1 [0020]
- KR 20140025117 [0021]
- EP 2581079 A [0023] [0029]
- WO 2000046253 A [0089] [0332]
- WO 2009071697 A [0092] [0334] [0384] [0385] [0485] [0486] [0490] [0491] [0495] [0521] [0523]
- WO 2004092222 A [0093] [0335]
- FR 2983483 [0094] [0336]
- FR 1352971 [0184]
- WO 8600079 A [0386] [0496] [0497] [0501] [0502] [0506] [0524] [0526]

Bibliografía no especificada en la descripción de la patente

- **MICHAEL H GOLD.** *Clinical Interventions in Aging*, 2007, 369-376 [0008]
- **CHO et al.** *Pak. J. Pharm. Sci.*, Janvier 2001, vol. 24 (1), 87-93 [0032]