

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 925**

51 Int. Cl.:

**G01N 11/00** (2006.01)

**A61K 8/00** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**C08B 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2016 PCT/EP2016/056277**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016 WO16150974**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2016 E 16711285 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3274685**

54 Título: **Proceso para evaluar el rendimiento mecánico de un gel de relleno**

30 Prioridad:

**24.03.2015 FR 1552449**

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

**26.05.2020**

73 Titular/es:

**TEOXANE (100.0%)  
Les Charmilles Rue de Lyon 105  
1203 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**BOURDON, FRANÇOIS y  
MEUNIER, STÉPHANE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 762 925 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**

Proceso para evaluar el rendimiento mecánico de un gel de relleno

La presente invención se refiere a los geles de relleno usados en cirugía cosmética para rellenar arrugas.

5 Dichos geles se basan, por ejemplo, en ácido hialurónico y se inyectan debajo de la piel mediante el uso de una jeringa.

Es importante que el gel se pueda inyectar fácilmente mediante el uso de una jeringa equipada con una aguja fina, y que, por lo tanto, el implante inyectado se pueda posicionar de manera adecuada en el sitio de inyección según las tensiones aplicadas por el médico, y después adaptarse a las tensiones y dinámica de la cara.

10 Por lo tanto, la reología del gel es un elemento esencial que se recomienda controlar si se busca obtener resultados óptimos.

Los ejemplos de documentos de la técnica anterior son la publicación internacional WO2014/064632 y los documentos US2013/237615, US2007/184087, US2011/117041, US2013/253855, US2011/036151.

15 Las cantidades reológicas de los geles que se usan más habitualmente son el módulo de elasticidad  $G'$  y el módulo de viscosidad  $G''$ , y el ángulo de fase  $\delta$  se relaciona con estas cantidades ( $\tan \delta = G''/G'$ ). Estos datos se obtienen en reología oscilatoria y normalmente se miden para tensiones y amplitudes de oscilación bajas, es decir, en la zona de viscoelasticidad lineal, donde  $G'$ ,  $G''$  y  $\delta$  son relativamente constantes; dicha medición no refleja todas las tensiones y deformaciones mecánicas a las que se somete un gel de relleno dependiendo de su función.

A día de hoy, los intentos de usar mediciones reológicas no han demostrado ser suficientemente predictivos y, en consecuencia, existe la necesidad de resolver este problema.

20 Asimismo, tener herramientas para caracterizar y seleccionar geles en el laboratorio representa una ventaja, que posibilita evitar recurrir a pruebas in vivo en la etapa de selección en el desarrollo de un producto.

En consecuencia, existe la necesidad de facilitar el desarrollo de un nuevo gel de relleno y, en particular, de poder diferenciar con facilidad diversos geles para conservar este o aquel que tenga las propiedades más ventajosas con respecto a un resultado deseado.

25 La invención logra este objetivo gracias a un proceso para evaluar el rendimiento mecánico de un gel de relleno que comprende la etapa que consiste en someter una muestra de este gel a tensiones mecánicas oscilantes que permiten determinar el módulo de elasticidad  $G'$  y suministrar una puntuación representativa de la integración de  $G'$  con respecto a la tensión y/o el esfuerzo de deformación dentro de un intervalo de tensión y/o esfuerzo de deformación que incluye valores del módulo  $G'$  que se encuentran más allá de la meseta de viscoelasticidad lineal.  
30 El intervalo de integración es suficientemente amplio para incluir valores del módulo  $G'$  que se encuentran más allá de la meseta de viscoelasticidad lineal. El límite inferior del intervalo de integración preferiblemente se toma, para los valores de tensión y/o esfuerzo de deformación más bajos de la medición, dentro del rango de viscoelasticidad lineal del módulo  $G'$ .

35 Por consiguiente, la puntuación se deriva de la integración de  $G'$  con respecto a la tensión y/o el esfuerzo de deformación dentro de un intervalo de tensión y/o esfuerzo de deformación que incluye valores del módulo  $G'$  que se encuentran más allá de la meseta de viscoelasticidad lineal.

Conocer la puntuación de integración de  $G'$  en función de la integración del módulo  $G'$  demuestra ser valioso para comparar diversos geles y facilitar, por lo tanto, su selección como una función de las aplicaciones.

40 Por ejemplo, para una aplicación de relleno de arrugas profundas o, particularmente, regiones atrofiadas de la cara, es recomendable elegir geles que tienen una puntuación de integración alta, mientras que aquellos que tienen una puntuación inferior podrían ser suficientes para arrugas faciales moderadas o finas.

La integración puede ser una integración simple y se puede llevar a cabo con respecto a la tensión o, como una variante, con respecto al esfuerzo de deformación. La integración también puede ser una integración doble y se puede llevar a cabo con respecto a la tensión y al esfuerzo de deformación.

45 El intervalo de integración puede tener, como límite superior, los valores de esfuerzo de deformación y/o tensión tomados en un punto donde el módulo  $G'$  ha disminuido con respecto a su valor en régimen lineal, en particular, cualquier punto en el rango de disminución de  $G'$  entre el extremo de la meseta y el cruce. El límite superior corresponde, por ejemplo, a una disminución de al menos 10 % del módulo  $G'$  con respecto a su valor promedio en la meseta (rango de viscoelasticidad lineal). De manera ventajosa, el límite superior se toma en el punto de cruce.

50 Preferiblemente, también se lleva a cabo una medición de fluencia complementaria. Esta medición posibilita diferenciar geles con puntuaciones de integración de  $G'$  similares, que tienen rendimientos clínicos y rendimientos de resistencia a la degradación que son bastante similares. El gel que tiene una pendiente de fluencia

significativamente más alta ofrece la ventaja de inyectarse y manejarse con mayor facilidad, puede aumentar la comodidad del paciente y proporcionar un efecto más natural al adaptarse a la dinámica de la cara.

5 Por lo tanto, tomar en cuenta la puntuación de integración de  $G'$  y la fluencia proporciona información sobre el comportamiento del gel no solo in situ, especialmente en relación con la perdurabilidad, firmeza y potencia mecánica, sino también sobre su comportamiento en la situación de posicionamiento, especialmente en relación con la colocación del implante durante la inyección, y con la deformación aplicada por la dinámica de la cara.

El proceso según la invención se puede implementar con la ayuda de un reómetro y una unidad de control de reómetro que tiene medios informáticos, para calcular la puntuación de integración de  $G'$  y, según sea adecuado, la pendiente de fluencia.

10 La información representativa de la puntuación de integración de  $G'$  se puede imprimir o exhibir en un medio de información, en particular, un aviso, un envase del gel, un panel de información o publicidad, un folleto comercial o médico, una pantalla de televisión o pantalla de teléfono móvil. Esto puede proporcionar información sobre los rendimientos del gel. Según sea apropiado, la información representativa de la pendiente de fluencia también se puede imprimir o exhibir, por ejemplo, junto con la información representativa de la puntuación de integración  $G'$ .

15 Otro objeto de la invención es un proceso para clasificar los rendimientos mecánicos de un conjunto de geles de relleno, en el que el proceso de evaluación, según se definió anteriormente, se implementa para cada uno de los geles del conjunto, y los geles se clasifican como una función de los resultados de la implementación del proceso de evaluación.

20 Otro objeto de la invención es un proceso para seleccionar un gel de relleno, en el que el proceso de evaluación, según se definió anteriormente, se implementa para un conjunto de geles que se van a evaluar, y el gel se selecciona como una función de la puntuación de integración de  $G'$ . También se usa, de manera ventajosa, la medición de la fluencia con el fin de diferenciar geles que tienen puntuaciones de integración de  $G'$  similares.

25 Otro objeto de la invención es un proceso para elaborar un gel de relleno, en el que se elaboran varios geles candidatos en una cantidad pequeña, se selecciona al menos un gel en función de los resultados del proceso de selección mencionado anteriormente y el gel seleccionado se elabora en una cantidad mayor que la de los geles candidatos, con fines de uso comercial.

El presente texto describe un gel de relleno obtenido mediante la implementación del proceso de selección, según se definió anteriormente.

La invención se puede entender mejor al leer la siguiente descripción y examinar los dibujos adjuntos, en los que:

- 30 - la Figura 1 representa el cambio en el módulo de elasticidad  $G'$  y el módulo de viscosidad  $G''$  en el caso de un barrido de deformación (esfuerzo),
- la Figura 2 representa el cambio en los módulos  $G'$  y  $G''$  en el caso de un barrido de tensión,
- la Figura 3 representa una medición de los módulos  $G'$  y  $G''$  en el caso de un barrido de tensión, con una escala logarítmica en el eje  $x$ ,
- 35 - la Figura 4 es una vista similar a la Figura 3 con una escala lineal en el eje  $x$ ,
- las Figuras 5 y 6 ilustran el cálculo de la puntuación de integración de  $G'$  en todo el rango de tensión, respectivamente con la tensión y el esfuerzo como unidades en el eje  $x$ ,
- la Figura 7 es una vista similar a la Figura 3 para otro gel medido,
- las Figuras 8 y 9 comparan los cambios en el módulo de elasticidad  $G'$  para varios geles de relleno,
- 40 - la Figure 10 ilustra el cálculo de las puntuaciones de integración en el caso de los geles de la Figura 9,
- la Figura 11 compara las puntuaciones de integración  $G'$  de varios geles,
- la Figura 12 ilustra el principio de una medición de fluencia,
- la Figura 13 representa ejemplos de mediciones de fluencia, y
- 45 - las Figuras 14 y 15 compara la escala inferior de puntuaciones de integración de  $G'$  y las pendientes de fluencia a escala para varios geles de relleno evaluados.

Medición de reología oscilatoria

Las propiedades de viscoelasticidad lineal de los geles de relleno se pueden caracterizar en reología oscilatoria con un barrido de deformación (esfuerzo), en particular, a través de la medición de su módulo de elasticidad  $G'$  (en Pa) y de su ángulo de fase  $\delta$  (en  $^\circ$ ).

5 El módulo de elasticidad  $G'$ , también conocido como el "módulo de almacenamiento", mide la energía que devuelve el gel cuando se somete a una deformación reversible débil. De manera muy simplificada, esta cantidad se puede ilustrar mediante la rigidez de un resorte.

10 El ángulo de fase  $\delta$  caracteriza el grado de viscoelasticidad de un material: varía entre  $0^\circ$  para un material 100 % elástico (el material devuelve toda la energía de deformación, es decir, recupera su forma inicial) y  $90^\circ$  para un material 100 % viscoso (el material pierde toda la energía de deformación, es decir, fluye y pierde completamente su forma inicial). El gel de relleno cutáneo debe ser predominantemente elástico para asegurar sus propiedades de relleno, es decir, que  $\delta$  debe ser preferiblemente menor que  $45^\circ$ .

Además, se puede medir el módulo de viscosidad  $G''$ , también conocido como el "módulo de pérdida".

15 El punto denominado "punto de cruce" es donde se cruzan las curvas que proporcionan  $G'$  y  $G''$ . La tensión y el esfuerzo de deformación en este punto son aquellos que comienzan cuando un material, predominantemente elástico con tensiones y esfuerzos de deformación bajos, ingresa en la región de flujo.

El aspecto de los módulos  $G'$  y  $G''$  y del ángulo de fase se han representado en la Figura 1 en el caso de un barrido de esfuerzo de deformación de 0,01 a 1000 %, y en la Figura 2, en el caso de un barrido de tensión de 1 a 1000 Pa.

20  $G'$  y  $G''$  se pueden medir a  $25^\circ\text{C}$  en la frecuencia fija de 1 Hz, por ejemplo, con un barrido de tensión o esfuerzo de deformación mediante el uso de un reómetro.

Se puede usar, por ejemplo, el reómetro ARES G2 de TA Instruments, o el reómetro Rheostress 6000 de Thermo Scientific Haake.

25 Se usa, por ejemplo, un disco superior rugoso que tiene un diámetro de 25 mm, ubicado por encima y paralelo a un disco inferior rugoso que tiene un diámetro de 50 mm. La rugosidad es  $500\ \mu\text{m}$ , para evitar cualquier deslizamiento y permite una medición de todo el volumen de la muestra, posicionada entre los discos a un espesor predefinido.

La muestra se deposita sobre el disco inferior y se comprime usando el disco superior. El exceso de producto se retira mediante el uso de una espátula. La temperatura se fija a  $25^\circ\text{C}$ , con una precisión de  $0,5^\circ\text{C}$ .

Un vidrio curvado puede cubrir el gel durante la medición, para evitar que se seque.

30 Se pueden consultar los artículos de Magnin, A. and Piau J.M., "Shear Rheometry of Fluids with a Yield Stress", J. Non-Newtonian Fluid Mech. 23, 91 (1987) y Magnin, A. and Piau J. M., "Cone and Plate Rheometry of Yield Stress Fluids. Study of an Aqueous Gel", J. Non-Newtonian Fluid Mech. 36, 85 (1990), con respecto a la medición del módulo de elasticidad de este tipo de producto.

35 Es evidente que los módulos  $G'$  y  $G''$  se pueden medir con una geometría diferente y aparatos diferentes, y diferentes condiciones de implementación, especialmente en relación con la temperatura, cantidad de producto depositado y método de depósito.

Las Figuras 3 y 4 representan mediciones reales para un gel de relleno RHA3 con escalas logarítmica y lineal, respectivamente.

Puntuación de integración de  $G'$

Según la invención, se mide  $G'$  y se calcula una puntuación de integración de  $G'$ .

40 Esta puntuación corresponde, por ejemplo, a la integración de  $G'$  a lo largo de todo el barrido del rango de tensión, según se ilustra en la Figura 5, o a lo largo de todo el rango de esfuerzo de deformación, según se ilustra en la Figura 6.

Se observa en la Figura 3, que el producto RHA3 evaluado tiene un módulo  $G'$  en la meseta (rango de viscoelasticidad lineal) de aproximadamente 200 Pa.

45 La misma medición, pero representada esta vez con una escala de tensión lineal (eje x), permite ver que la disminución del módulo  $G'$  de hecho se produce a lo largo de un amplio rango de tensión de deformación. Hay un punto de cruce que se produce para una tensión cercana a 600 Pa.

La puntuación de integración de  $G'$  permite caracterizar el rendimiento mecánico del gel, dado que el resultado toma en cuenta no solo el nivel del módulo de elasticidad  $G'$ , sino también el ancho de la meseta, es decir, el ancho del

rango de deformación o tensión para el cual el gel es capaz de conservar un módulo  $G'$  alto. Por lo tanto, esta estrategia permite describir como "elástico" a un gel capaz de soportar un rango más amplio de esfuerzo de deformación o tensión.

5 Se puede integrar el módulo  $G'$  a partir de una tensión de deformación baja, por ejemplo, 1 Pa, que corresponde al límite inferior, hasta el límite superior que se puede fijar de varias maneras.

Se puede tomar, por ejemplo, como límite superior, el punto donde la tensión en que  $G'$  disminuye más de 10 % de su valor en la meseta, a saber, por ejemplo, una tensión de 150 Pa en la medición de la Figura 3.

10 También se puede tomar como límite superior el punto de cruce, a saber, aproximadamente 600 Pa en esta medición. En este caso, la puntuación de integración también permite caracterizar el rango de disminución del módulo  $G'$ , desde el extremo de la meseta hasta el cruce.

15 Aunque el resultado del cálculo es diferente dependiendo del límite superior elegido, se puede llevar a cabo una comparación entre geles siempre que se permanezca dentro de la misma configuración para medir y calcular la puntuación (los mismos límites inferior y superior) para los productos comparados. En cualquier caso, el límite superior debe estar más allá del rango de viscoelasticidad lineal, es decir, después de la meseta, cuando  $G'$  disminuye.

El cálculo se ilustra en las Figuras 5 y 6, dependiendo de si el barrido es un barrido de tensión, que resulta en una puntuación en  $\text{Pa}^2$ , o un barrido de esfuerzo de deformación, que resulta en una puntuación en Pa.

En el ejemplo considerado, el producto RHA3 es un producto que tiene propiedades mecánicas suficientemente fuertes para admitir indicaciones tales como rellenar arrugas profundas de la cara.

20 Conocer la puntuación de integración demuestra constituir una herramienta valiosa para la comparación entre productos.

A modo de ilustración, se evaluó un producto RHA4 y los valores de  $G'$  y  $G''$  se proporcionan en la Figura 7, en el caso de un barrido de tensión.

25 Este producto RHA4 pertenece a la misma gama que el producto RHA3, estos dos productos surgen de procesos de elaboración similares. Pero RHA4 es un producto "voluminizador", es decir, que tiene propiedades mecánicas incluso mejores que las de RHA3, para admitir indicaciones tales como rellenar las arrugas más profundas y/o regiones parcialmente atrofiadas de la cara.

En la Figura 7, se observa que el producto RHA4 evaluado tiene un módulo  $G'$  en la meseta de aproximadamente 300 Pa y un cruce que se produce para una tensión cercana a 600 Pa.

30 Se observa en la Figura 8 que la diferencia entre los dos productos RHA3 y RHA4 se observa directamente mediante el valor de  $G'$ , al saber que los cruces de tensión son similares para estos dos productos.

El cálculo de la puntuación de integración de  $G'$  para los dos productos, RHA3 y RHA4, permite concluir que RHA4 tiene una potencia mecánica mayor en comparación con RHA3, de acuerdo con las respectivas indicaciones de estos dos productos.

35 Sin embargo, la comparación se vuelve menos intuitiva cuando los productos comparados tienen anchos de meseta muy diferentes (rangos de viscoelasticidad lineal), según se ilustra en la Figura 9, donde se han representado los módulos  $G'$  de los productos RHA4 y REF1.

40 El producto REF1 tiene indicaciones similares a las de RHA3. Este implante tiene un nivel muy alto de módulo  $G'$ , incluso mayor que el del gel RHA4. Una evaluación reológica que se basa solamente en el valor del módulo  $G'$  llevaría a la conclusión de que el gel REF1 es un producto más fuerte que los geles RHA3 y RHA4. Sin embargo, estos son datos que se contradicen mediante experimentación y la evaluación "sensorial" de estos productos, en particular, mediante una prueba de comprimir los geles entre dos dedos.

45 El cálculo de la puntuación de integración de  $G'$  proporciona información que es coherente con la evaluación sensorial. De hecho, se observa en la Figura 10 que REF1 también tiene un rango de viscoelasticidad lineal más corto, que reduce su elasticidad mecánica, según se cuantifica mediante la integración del módulo  $G'$ .

50 La Figura 11 demuestra la contribución de la invención en relación con la selección y diferenciación de las propiedades mecánicas para diversos productos. De manera simplificada, el gel RHA1, que tiene una puntuación relativamente más baja (del orden de  $10^4$ ), se indica para arrugas superficiales y las regiones más delgadas de la cara, y el gel RHA2 se indica para arrugas faciales moderadas y finas. Los productos RHA3 y REF1 se indican para arrugas faciales profundas, y el producto RHA4, cuya puntuación de integración de  $G'$  es la más alta (más de  $10^5$ ) se indica para las arrugas más profundas y/o las regiones parcialmente atrofiadas de la cara.

El cálculo de la puntuación de integración de  $G'$  con respecto a la tensión o el esfuerzo de deformación, en reología oscilatoria, según se presentó anteriormente, proporciona información sobre el ancho del rango de viscoelasticidad lineal, que expresa, por lo tanto, la "tenacidad" de la red de ácido hialurónico reticulada y la elasticidad mecánica del implante.

- 5 Pero tan pronto como el módulo  $G'$  disminuye, el extremo de la meseta horizontal en las curvas de reología oscilatoria y, en particular, más allá del punto de cruce, el régimen de viscoelasticidad ya no es más lineal. En otras palabras, a partir de un cierto nivel de tensión y/o esfuerzo de deformación aplicado, la red de ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) ya no se adapta al estado de tensión al que se somete, y el módulo de elasticidad  $G'$  disminuye ya que hay este entrelazamiento de las cadenas de HA.
- 10 Por lo tanto, la reología oscilatoria es muy adecuada para obtener información sobre la caracterización de la red polimérica (longitud de las cadenas, grado de reticulación, concentración), pero los datos en la meseta solo corresponden a la viscoelasticidad más simple (lineal), observada para esfuerzos de deformación pequeños.

Por otro lado, la conformación del implante y su comportamiento bajo deformación ya no caen bajo viscoelasticidad lineal, sino que, por el contrario, están bajo un régimen no lineal que es más difícil de caracterizar. Por lo tanto, la reología oscilatoria no siempre permite evaluar adecuadamente "qué sucede" más allá del régimen lineal y, particularmente, después del punto de cruce.

- 15 La medición de la fluencia permite evaluar el comportamiento del gel en un régimen no lineal, donde se somete a una tensión continua en la misma dirección. En otras palabras, es una deformación impuesta por la aplicación de una tensión continua que provoca que el gel fluya.
- 20 La medición de la fluencia proporciona información sobre la capacidad del gel de deformarse bajo una tensión significativa. Sin embargo, es importante que el implante se pueda inyectar fácilmente a través de una aguja fina, se pueda posicionar de manera correcta en el sitio de inyección y según las tensiones aplicadas por el médico, y se pueda adaptar a las tensiones y dinámica de la cara, para proporcionar el efecto de un relleno natural.

La situación se resume en la tabla a continuación:

| Tipos de medición                              | Medición de reología oscilatoria   | Medición de fluencia  |
|--|--|---|
| <b>Cantidades normalmente asociadas</b>        | $G'$ , cruce, $\delta$ (deformaciones pequeñas, viscoelasticidad lineal)   | Deformaciones elásticas inmediatas/retardadas, deformaciones viscosas (deformaciones amplias e irreversibles, viscoelasticidad no lineal)   |
| <b>Uso dentro del contexto de la invención</b> | La integración del módulo $G'$ permite obtener una indicación de la elasticidad mecánica, es decir, la capacidad del gel de mantener su estructura en un amplio rango de tensión | Cuanto mayor es la pendiente la fluencia, con mayor facilidad se puede deformar/manejar el gel, en la situación de conformación a través de una tensión impuesta (p. ej., modelado del médico, movimientos faciales a los que se debe adaptar el gel) |

- 25 Medición de fluencia

Se aplica una tensión constante y continua al gel (a diferencia de la medición de  $G'$  y  $G''$  donde la tensión es oscilante) durante un tiempo dado y se mide su reacción (deformación). El tipo de curva típico obtenido es como el representado en la Figura 12.

- 30 La tensión fija se aplica entre  $t_1$  y  $t_2$ , y se mide la ductilidad elástica  $J$  en  $\text{Pa}^{-1}$  como una función del tiempo. También se puede medir la deformación, que proporciona el mismo tipo de curva.

Después de una región de deformación elástica instantánea y retardada, se observa una línea recta, cuya pendiente se puede medir. La pendiente es incluso mayor cuando el gel fluye fácilmente.

Para medir la fluencia, se puede usar el mismo equipo que para medir los módulos  $G'$  y  $G''$ , pero se debe operar el reómetro en modo "fluencia" (y no oscilante).

- 35 Para las mediciones, se aplica una tensión constante de 5 Pa, por ejemplo, durante al menos 300 s (preferiblemente 450 s).

La pendiente de fluencia se expresa preferiblemente en  $\text{s}^{-1}$ , como la relación entre la tensión impuesta  $\sigma$  (Pa) y la viscosidad  $\eta$  (Pa.s):  $\sigma/\eta$ .

- 40 Para un implante de ácido hialurónico, se puede esperar que los geles con alta elasticidad (es decir, que tienen una puntuación de integración  $G'$  alta) sean también geles menos manejables, es decir, geles menos dispuestos a fluir.

Esto es válido de manera general, es decir, en una misma gama de productos, o para diversos implantes de HA que tienen indicaciones muy diferentes, los productos que tienen una puntuación de integración de G' alta generalmente tienen una pendiente de fluencia que es más baja que la de productos que tienen una puntuación de integración de G' más baja.

5 Pero la medición de la fluencia permite diferenciar productos cuyas puntuaciones de integración de G' son similares.

Por lo tanto, dos productos que tienen sustancialmente la misma "elasticidad o potencia mecánica" (conectada a la puntuación de integración de G') tendrán generalmente rendimientos de relleno y rendimientos de resistencia a la degradación que son bastante similares.

10 Por otro lado, el producto que tiene una pendiente significativamente más alta de fluencia tendrá la ventaja de inyectarse o manejarse con mayor facilidad. Esta es una impresión que confirman los médicos durante el uso de dichos productos. Los pacientes también describen un efecto más natural y la reducción, o incluso la ausencia, de incomodidad después de la sesión de inyección.

15 Por lo tanto, la combinación del cálculo de la puntuación de integración y de la pendiente de fluencia proporciona información, de manera general y exhaustiva, sobre el comportamiento del gel, tanto sobre su compartimento "en el lugar" o in situ (perdurabilidad, resistencia del gel, firmeza y potencia mecánica) como sobre su comportamiento en una situación de conformación (colocación del producto durante la inyección, deformación forzada por la dinámica de la cara, efecto natural).

20 Por lo tanto, se pueden seleccionar productos "2 en 1" que reúnen dos características a priori antinómicas, a saber, una alta elasticidad (los geles que son capaces de mantener su estructura y su función a pesar de las tensiones que soportan) y una buena manejabilidad para una conformación óptima y natural del implante, y para adaptarse a la dinámica de la cara. Esta selección se puede hacer sin pruebas in situ.

**Ejemplo 1**

Se llevaron a cabo tres mediciones con 3 muestras de un mismo lote de gel RHA2, a saber, 2 mediciones con una fluencia en 300 s, y 1 medición con fluencia en 450 s. Los resultados se indican en la Figura 13.

25 La pendiente de la fluencia se calcula en la tabla a continuación para las 3 mediciones:

| Muestra | Tiempo de fluencia a 5 Pa | Pendiente de fluencia (x5s <sup>-1</sup> ) |
|---------|---------------------------|--|
| A       | 450 s                     | 3,7×10 <sup>-4</sup>                       |
| A2      | 300 s                     | 3,8×10 <sup>-4</sup>                       |
| A3      | 300 s                     | 4,3×10 <sup>-4</sup>                       |

30 Aunque los resultados relativos a estas 3 muestras de un mismo gel no exhiben pendientes perfectamente idénticas, los tres resultados, sin embargo, permanecen dentro del mismo orden de magnitud, y las diferencias observadas no son de hecho significativas con respecto a las diferencias que pueden existir relativas a geles diferentes (ver los siguientes ejemplos). La pendiente no se modifica entre 300 y 450 s de fluencia; la última configuración, por otro lado, permite obtener la pendiente en un intervalo más largo que hace que la medición sea más confiable. Para evitar que el gel se seque durante la medición, se recomienda el uso de un vidrio curvado sobre la placa de medición.

**Ejemplo 2**

Con respecto a los 4 geles RHA1, RHA2, RHA3 y RHA4, la fluencia se determina a 5 Pa en 300 s.

35 Los resultados del cálculo de la pendiente de fluencia son los siguientes para los 4 productos:

| Muestra | Pendiente de fluencia (x5s <sup>-1</sup> ) |
|---------|--|
| RHA4    | 2,2×10 <sup>-5</sup>                       |
| RHA3    | 4,9×10 <sup>-5</sup>                       |
| RHA2    | 3,8×10 <sup>-4</sup>                       |
| RHA1    | 1,5×10 <sup>-3</sup>                       |

La representación de estos resultados, según se ilustra en la Figura 14, en combinación con la puntuación de integración del módulo G', exhibe un orden inverso entre los productos en estas dos escalas (pendiente de fluencia representada  $\times 5 \cdot 10^6$  para una representación gráfica mejor).

### Ejemplo 3

- 5 Se llevaron a cabo mediciones similares entre otros productos REF2 a REF4 y RHA4, que son geles con puntuaciones de integración de G' similares.

Los productos RHA2, REF2, REF4 y REF3 son implantes de HA reticulado, cuyas indicaciones son similares (inyecciones en dermis media de la cara).

Los resultados combinados de estos productos, representados en la Figura 15, exhiben:

- 10 - puntuaciones de integración de G' relativamente similares, que reflejan una misma categoría de productos (en el intervalo 40 000 - 60 000 Pa<sup>2</sup>),

- diferencias significativas entre las pendientes de fluencia. En particular, el producto RHA2 tiene una pendiente de fluencia mucho más alta que los otros productos. Este resultado corrobora la opinión de los médicos que evaluaron este producto, que lo describen como fácil de posicionar, flexible y que se integra perfectamente en los tejidos en la zona de inyección (pero sin migrar) y proporciona un efecto natural. El rendimiento de persistencia de este producto, sin embargo, no se ve afectado (de conformidad con la puntuación de integración de G'), los estudios clínicos en curso describen un efecto todavía visible (significativo) 12 meses después de la inyección de este producto.

- 15

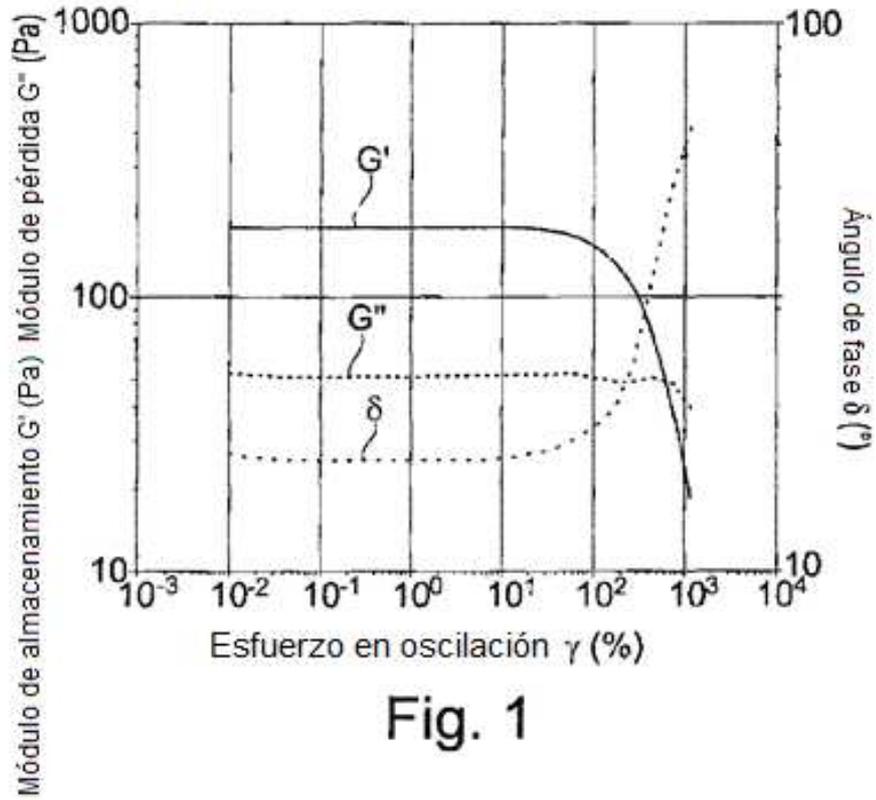
La invención no se limita a los ejemplos que recién se han descrito. En particular, se halló que se aplica a otros geles que se van a implantar en tejidos humanos.

- 20 La expresión "que tiene un/una" debe entenderse como sinónima de "que comprende al menos un/una".

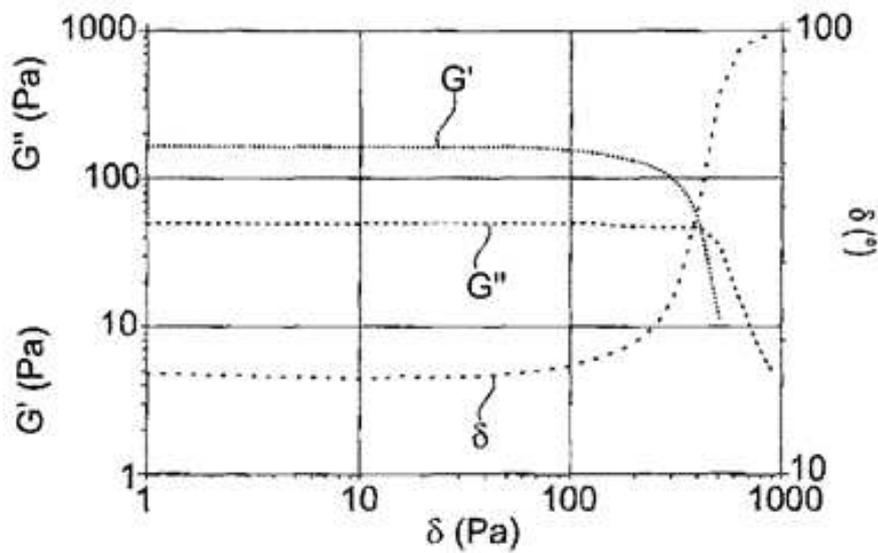
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Proceso para evaluar el rendimiento mecánico de un gel de relleno que comprende la etapa que consiste en someter una muestra de este gel a tensiones mecánicas oscilantes que posibilita determinar el módulo de elasticidad  $G'$ , caracterizado por que el proceso suministra una puntuación de la integración de  $G'$  representativa de la integración de  $G'$  con respecto a la tensión y/o el esfuerzo de deformación dentro de un intervalo de tensión y/o esfuerzo de deformación que incluye valores del módulo  $G'$  que se encuentran más allá de la meseta de viscoelasticidad lineal.
2. Proceso según la reivindicación 1, la integración es una integración simple y se lleva a cabo con respecto a la tensión.
- 10 3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, la integración es una integración simple y se lleva a cabo con respecto al esfuerzo.
4. Proceso según la reivindicación 1, la integración es una integración doble y se lleva a cabo con respecto a la tensión y al esfuerzo.
- 15 5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el intervalo de integración tiene como límite superior los valores de esfuerzo de deformación y/o tensión tomados en el punto de cruce.
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que también se lleva a cabo una medición de fluencia.
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriormente, que se implementa con la ayuda de un reómetro y una unidad de control de reómetro que tiene medios informáticos.
- 20 8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, una información representativa de dicha puntuación se imprime o exhibe en un medio de información, en particular, un aviso, un envase del gel, un panel de información o publicidad, un folleto comercial o médico, una pantalla de televisión o pantalla de teléfono móvil.
- 25 9. Proceso para seleccionar un gel de relleno, en el que el proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 se implementa para un conjunto de geles que se van a evaluar, y el gel se selecciona como una función de la puntuación de integración de  $G'$ .
10. Proceso según la reivindicación anterior y la reivindicación 6, en el que la medición de fluencia se usa para diferenciar geles cuyas puntuaciones de integración de  $G'$  son similares.
- 30 11. Proceso para elaborar un gel de relleno, en el que se elaboran varios geles candidatos en una cantidad pequeña, se selecciona al menos un gel en función de los resultados del proceso de selección según la reivindicación 9 o 10, y el gel seleccionado se elabora en una cantidad mayor que la de los geles candidatos.

BARRIDO DE ESFUERZO



BARRIDO DE TENSIÓN



Mediciones de módulo de elasticidad  $G'$  y de módulo de viscosidad  $G''$ , barrido de tensión de deformación

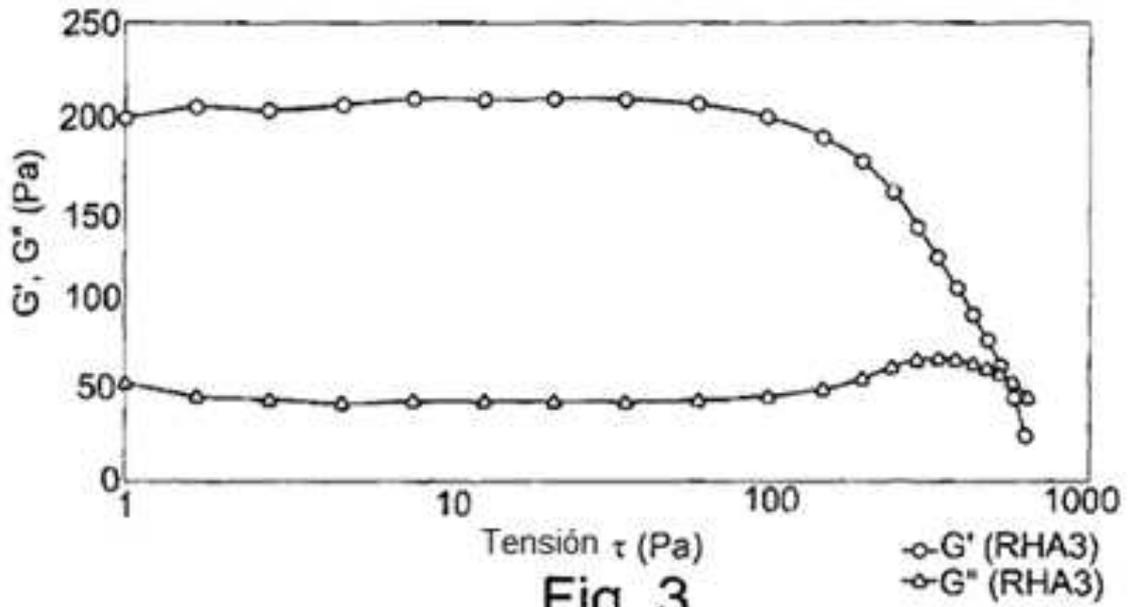


Fig. 3

Mediciones de módulo de elasticidad  $G'$  y de módulo de viscosidad  $G''$ , barrido de tensión de deformación

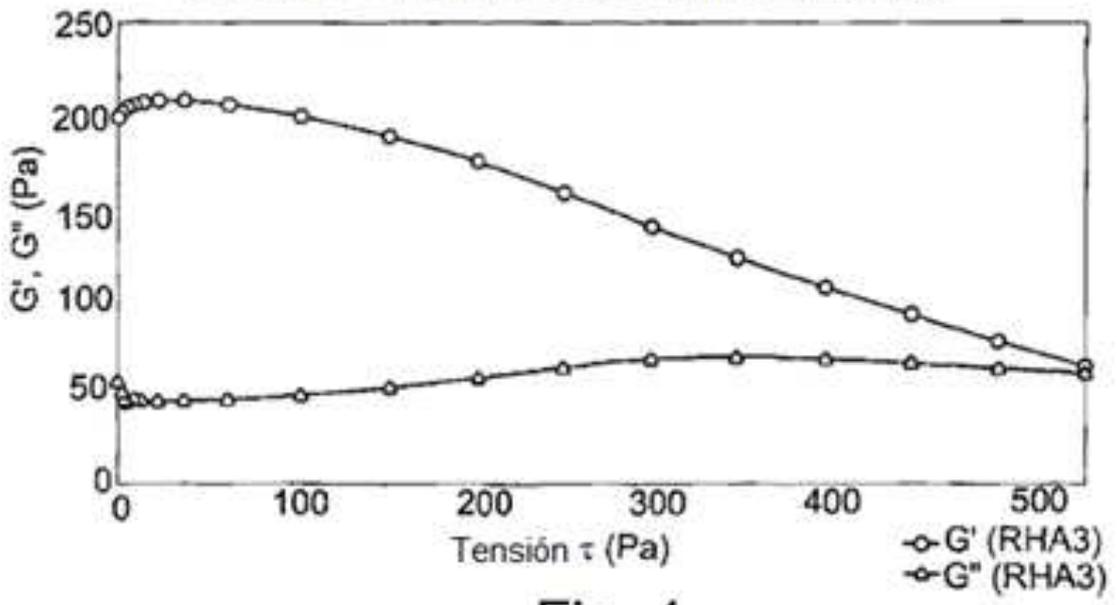
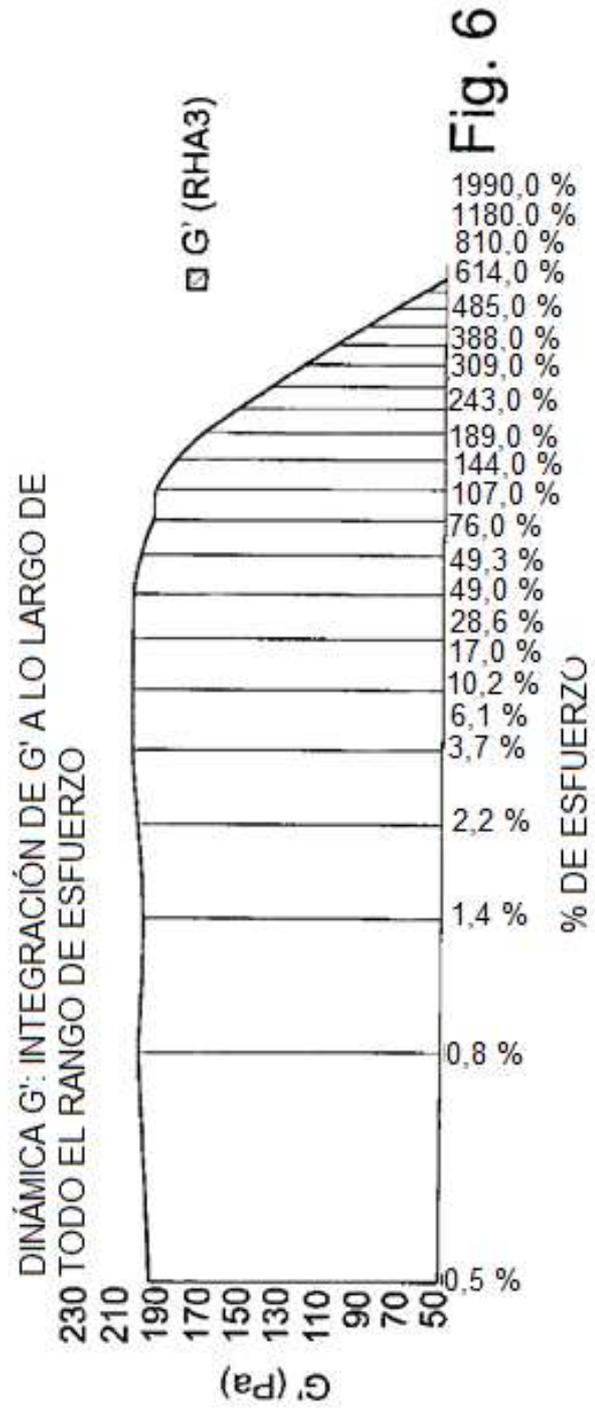
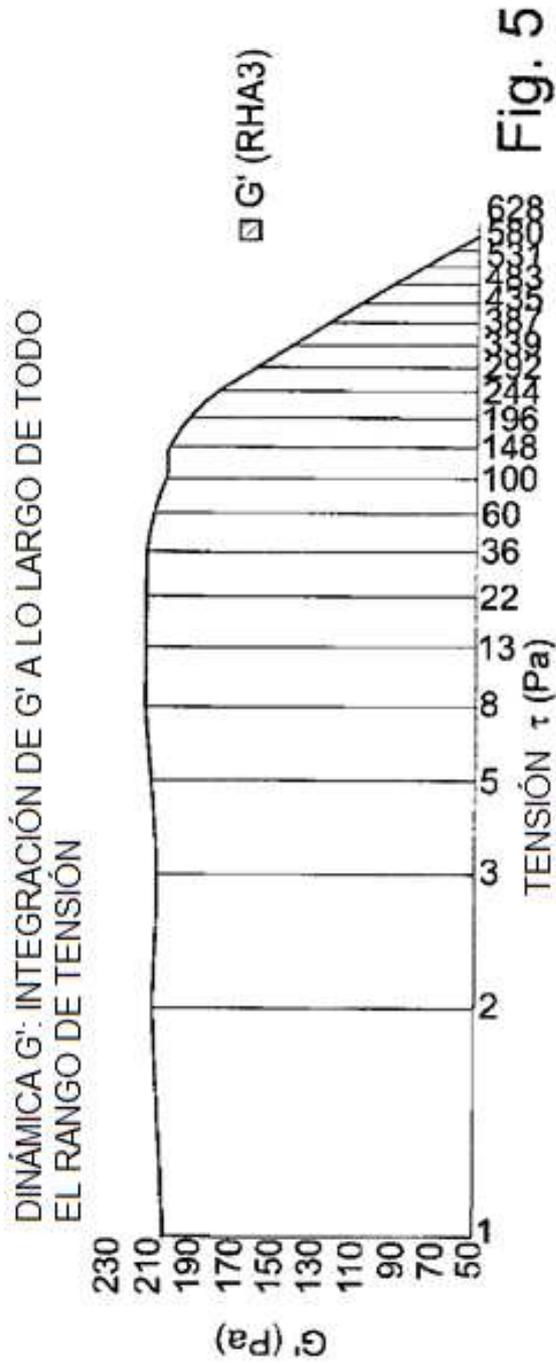
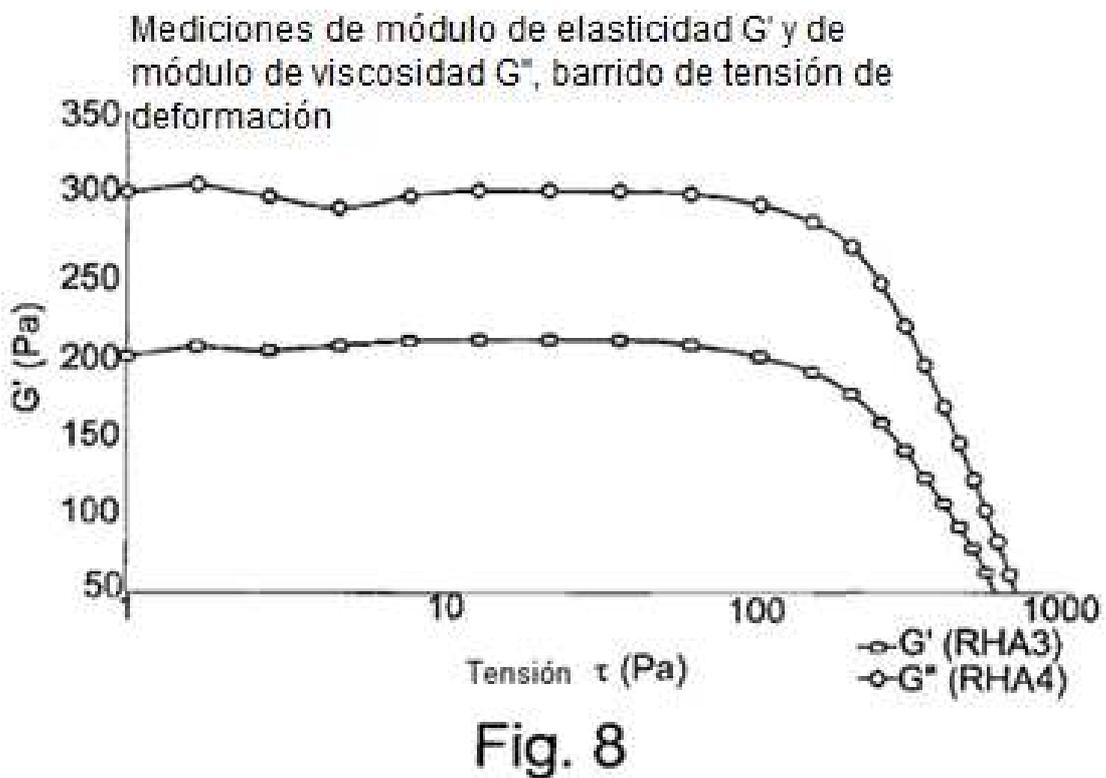
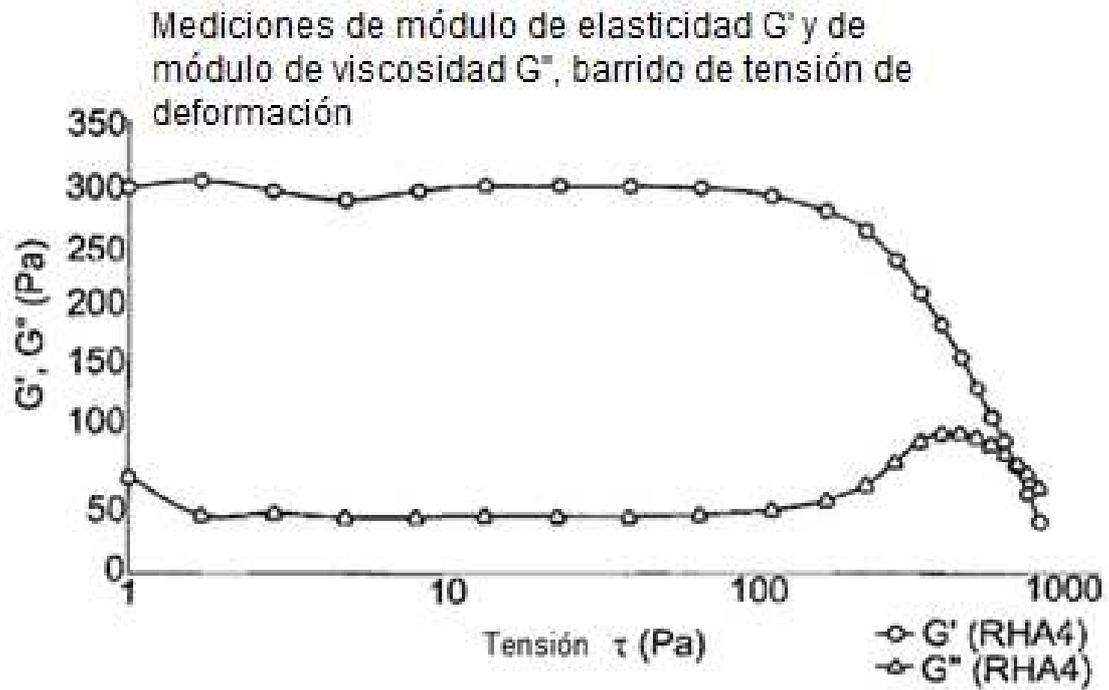
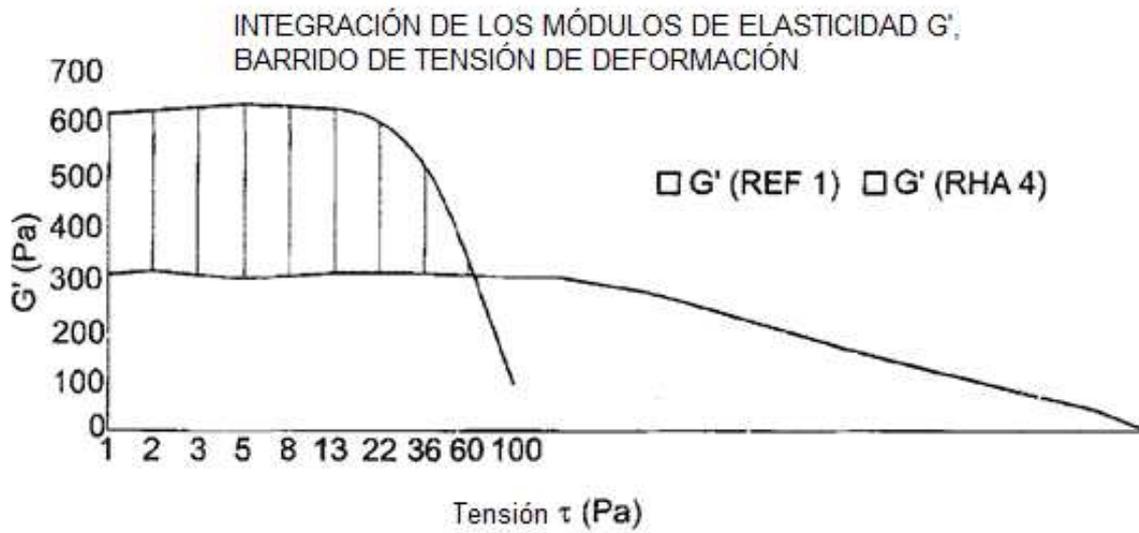
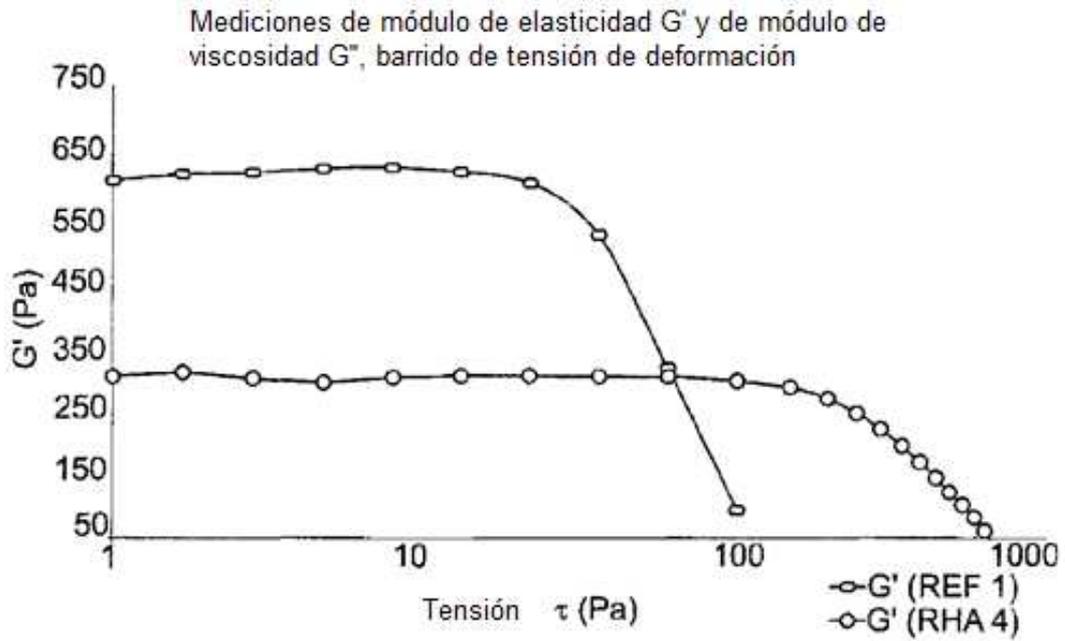


Fig. 4







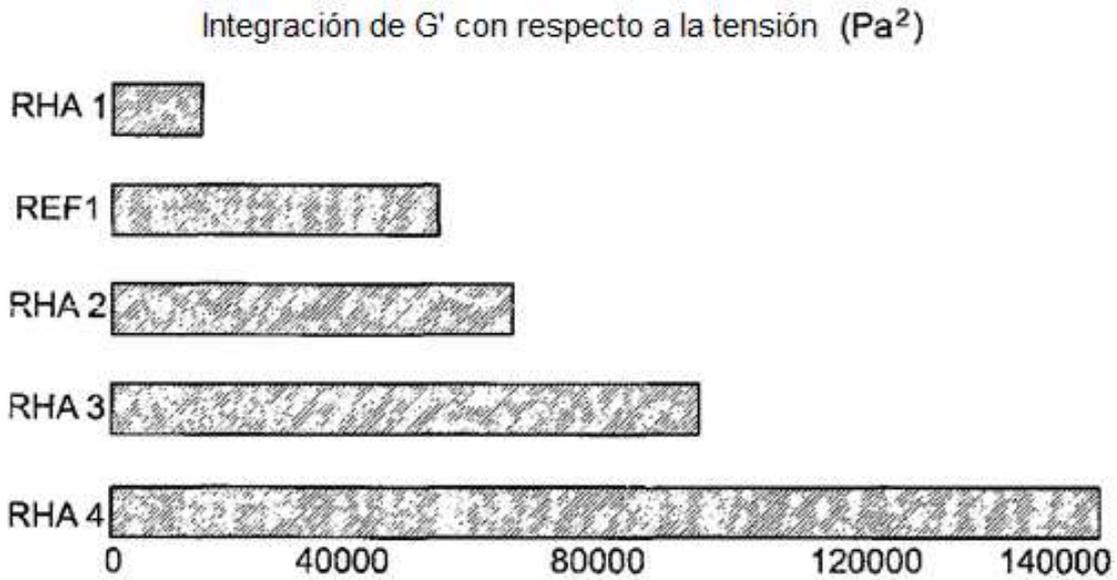


Fig. 11

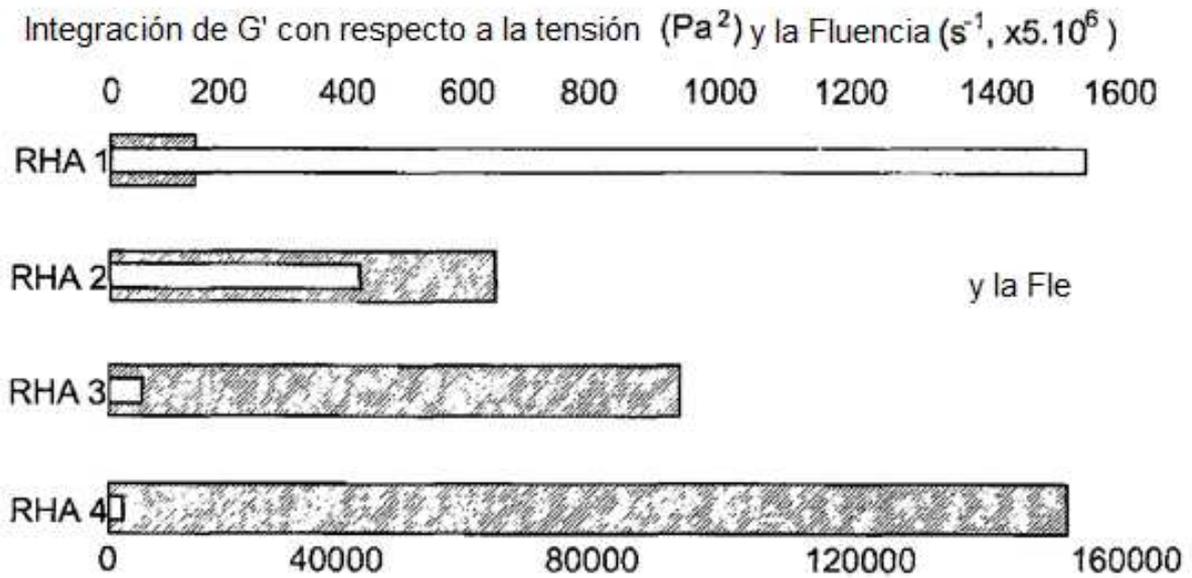
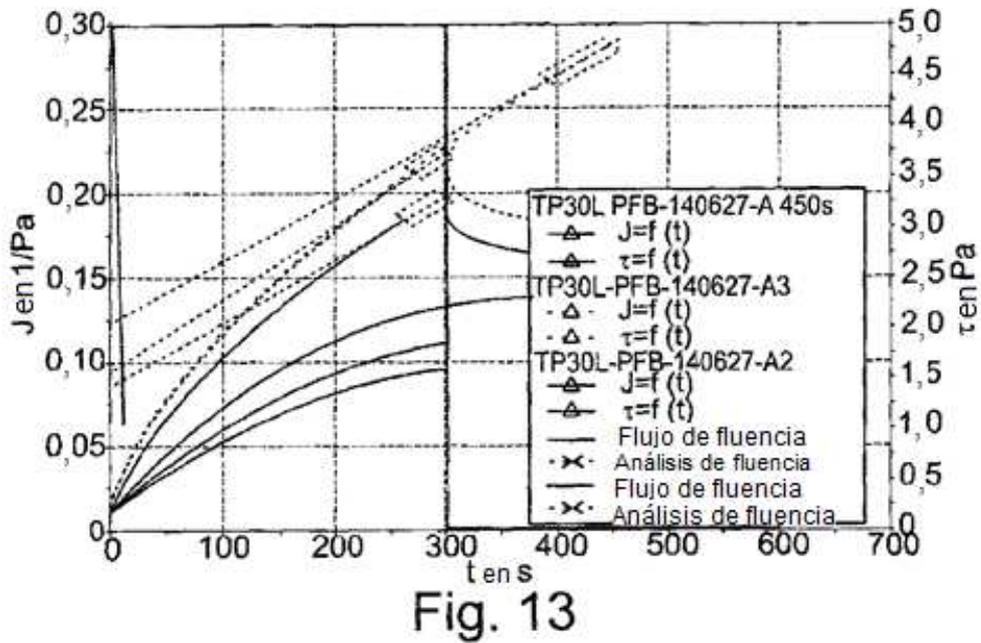
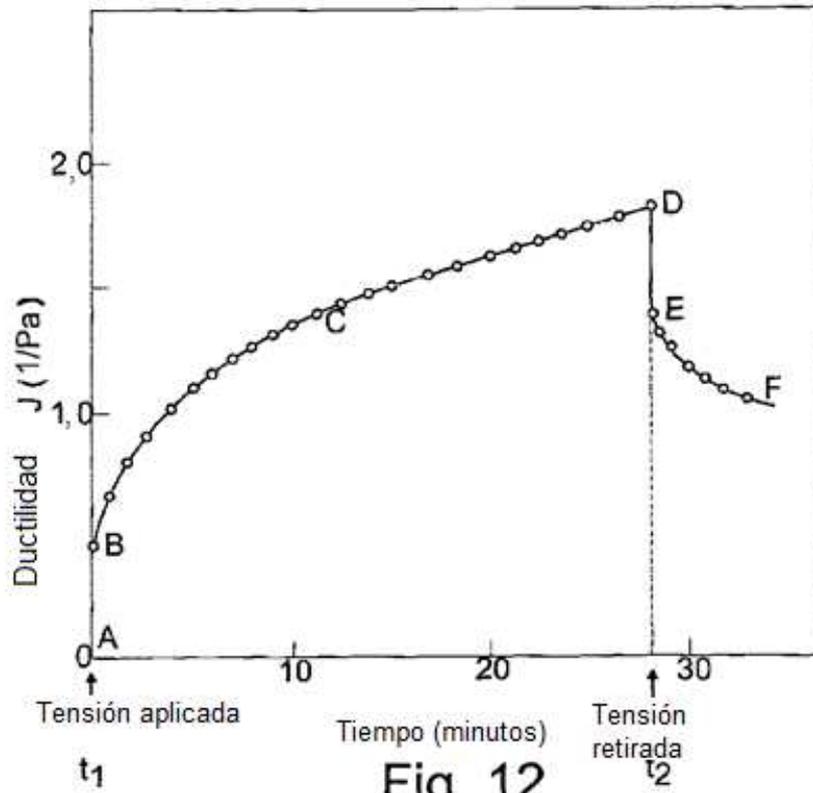
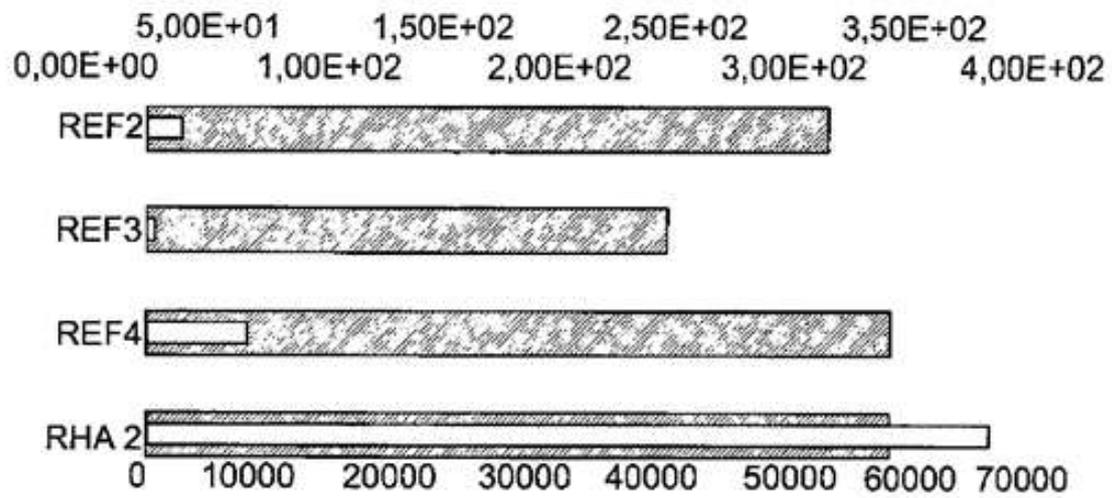


Fig. 14

Integración de G' con respecto a la tensión
  Pendiente de fluencia



Integración de G' con respecto a la tensión (Pa<sup>2</sup>) y Fluencia (s<sup>-1</sup>, x5.10<sup>6</sup>)



□ Integración de G' con respecto a la tensión □ Pendiente de fluencia

Fig. 15