

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 648**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/4458 (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

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2014** **E 17150080 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3173086**

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

30 Prioridad:

23.12.2013 FR 1363505

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

27.11.2020

73 Titular/es:

**LABORATOIRES VIVACY (100.0%)
44 rue Paul Valéry
75116 Paris, FR**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 796 648 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 la mepivacaína
- 5 La invención se refiere al campo de los geles e hidrogeles biodegradables utilizados como biomateriales y más particularmente en los campos médico y estético.
- Entre las aplicaciones médicas, se pueden mencionar, por ejemplo, las inyecciones para reemplazar los fluidos biológicos deficientes, por ejemplo en las articulaciones, para reemplazar el líquido sinovial, la inyección después de una cirugía para evitar adherencias peritoneales, las inyecciones periuretrales para tratar la incontinencia y las inyecciones después de una cirugía de presbicia.
- 10 Entre las aplicaciones estéticas, se pueden mencionar, por ejemplo, las inyecciones para rellenar las arrugas, las líneas finas y los defectos de la piel o el aumento de volúmenes, por ejemplo, los labios, los pómulos, etc.
- En todas estas aplicaciones, los geles e hidrogeles utilizados deben presentar unas propiedades optimizadas en términos de persistencia in vivo, de reología y de viscosidad para garantizar una buena inyectabilidad, estos hidrogeles se inyectan usando agujas que deben ser lo más finas posible, para garantizar la precisión de las actuaciones de los profesionales y minimizar las reacciones posteriores a la inyección.
- 15 Los geles e hidrogeles utilizados se basan en polímeros que son escogidos entre los polisacáridos tales como el ácido hialurónico, el keratano, la heparina, la celulosa y los derivados de celulosa, el ácido algínico, el xantano, la carragenina, el quitosano, la condroitina y sus sales biológicamente aceptables.
- Para mejorar estos geles y/o hidrogeles y/o conferirles unas propiedades específicas, se les puede añadir un cierto número de aditivos.
- 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, sea directamente durante la adición o sea durante las fases de esterilización, ya sea con el tiempo, por ejemplo durante el almacenamiento.
- 25 El artículo de Michael H Gold (Clinical Interventions in Aging, 2007, 369-376) investiga rápidamente la historia de la evolución de los productos del relleno dérmico. Las primeras composiciones desarrolladas para esta finalidad eran a base de colágeno. Los productos Zyderm® (aprobado por la FDA en 1981) y Zyplast® (aprobado por la FDA en 1985) estaban basadas en colágeno bovino. Posteriormente 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 relleno dérmico a base de ácido hialurónico. Desde entonces, se han realizado mejoras para aumentar la estabilidad de las composiciones a base de ácido hialurónico.
- Como se señaló en el artículo Gold citado anteriormente, las composiciones a base de colágeno contenían lidocaína para aliviar el dolor asociado con la técnica de inyección. Sin embargo, al principio, las composiciones basadas en ácido hialurónico no contenían un anestésico local en razón de los problemas de estabilidad debido a los aditivos como se expuso anteriormente.
- 40 En los últimos años se han realizado esfuerzos para incorporar un anestésico local, en particular la lidocaína en los geles a base de ácido hialurónico al tiempo que garantiza una 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 la lidocaína. La solicitud de patente WO 2005/112888 a nombre de Mentor Corporation publicada el 1 de diciembre de 2005 describe un método para preparar hidrogeles inyectables que pueden comprender lidocaína.
- 45 Los expertos en la materia han presentado numerosas solicitudes de patente relacionadas con composiciones a base de ácido hialurónico y que comprenden la lidocaína.
- La solicitud de patente WO 2005/067994 a nombre de Anika Therapeutics publicada el 28 de julio de 2005 describe en el ejemplo 21 composiciones a base de partículas de geles de ácido hialurónico reticulados que comprenden la lidocaína. La lidocaína es el único anestésico local ejemplificado.
- 50 La solicitud de patente WO 2010/015901 a nombre de Allergan publicada el 11 de febrero de 2010 describe unas composiciones inyectables a base de ácido hialurónico para relleno dérmico que comprenden la lidocaína. En esta patente, sólo se ejemplifican las composiciones a base de lidocaína.
- 55 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 la lidocaína y uno o más poli(ol(es)).
- La solicitud de patente WO 2012/104419 a nombre de Q-MED AB publicada el 9 de agosto de 2012 describe igualmente unas composiciones inyectables a base de ácido hialurónico para relleno dérmico que comprenden un anestésico local. En particular, se ejemplifican unas composiciones que comprenden la lidocaína, de la bupivacaína (pka = 8,1) y de la tetracaína (pka = 8,5). Los anestésicos locales preferidos en la descripción son la bupivacaína, la lidocaína y la ropivacaína (pka = 8,1). Por
- 60

tanto, no se ha ejemplificado ni citado individualmente ninguna composición que incorpore un anestésico local cuyo pKa sea inferior al de la lidocaína. La mayoría de los ejemplos descritos en la solicitud de patente WO 2012/104419 se refieren a unas composiciones que comprenden la lidocaína.

5 La solicitud WO 2013/186493 describe unas composiciones de ácido hialurónico que incluyen un octasulfato de sacarosa. No se ejemplifica ninguna formulación que comprenda un anestésico local y todos los ejemplos ilustran composiciones sometidas a una esterilización terminal por autoclave.

La solicitud FR 2 979 539 a nombre de TEOXANE describe formulaciones que comprenden un anestésico local y otros agentes activos, aquí incluso sólo se describen composiciones que comprenden la lidocaína.

10 La solicitud CN 102805882 se refiere a unas composiciones de ácido hialurónico a las cuales se añaden, justo antes de usar, anestésicos locales, pero no se describe ningún ejemplo.

La solicitud EP 2 484 387 A1 divulga unas composiciones de ácido hialurónico que incluyen un derivado de vitamina C. No se ejemplifica ninguna formulación que comprenda un anestésico local.

15 La solicitud KR20140025117 describe unas composiciones a base de ácido hialurónico que unos comprenden anestésicos y sólo se describen composiciones que comprenden la lidocaína.

En la bibliografía se citan otros anestésicos locales, pero rara vez se ejemplifican y, hasta la fecha, sólo 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, presentando un perfil de liberación rápida de la prilocaína.

20 En efecto, una de las mejoras por lograr aún es obtener una acción de los anestésicos locales lo más rápido posible.

A pesar de toda la técnica anterior relacionada con las composiciones de ácido hialurónico que comprenden un anestésico local, casi todos los ejemplos de la técnica anterior se refieren a la lidocaína y ningún ejemplo de la técnica anterior se refiere a la mepivacaína.

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

El tiempo de acción de estos anestésicos locales depende de su pKa, que está comprendido entre 7,7 y 8,0. A pH fisiológico, el anestésico local con el inicio de acción más rápido es el que tiene el pKa más aproximado a 7,4, porque su forma básica, no ionizada liposoluble, será la que penetre el epitelio y la membrana neuronal, permitiendo que la molécula esté más rápidamente disponible para bloquear los canales de sodio. Entre los posibles candidatos de tipo aminoamida de acción rápida, la mepivacaína es el anestésico local que presenta el pKa más bajo del grupo porque su pKa es 7,7, la mepivacaína tiene por tanto, en teoría, el retraso de acción más rápido del grupo.

30 Sin embargo, uno de los riesgos que presenta la incorporación de moléculas de este tipo es su tendencia a precipitar. En efecto, la forma básica es liposoluble, así que cuando se incorpora al gel acuoso, formulado generalmente a un pH aproximado al pH fisiológico, es decir, 7,4, el anestésico tendrá una fuerte propensión a precipitar.

40 La precipitación de los anestésicos locales es bastante difícil de comprender. Casi siempre, el pKa es considerado un buen indicador de precipitación: cuanto menor sea el pKa, más elevados son los riesgos de precipitación (además siendo todas las condiciones iguales). De este modo, la mepivacaína es, visto su pKa de 7,7, el peor candidato del grupo de anestésicos locales del grupo aminoamida de acción rápida desde el punto de vista del pKa. Sin duda es por esta razón por lo que la mepivacaína nunca ha sido ejemplificada en la técnica anterior. En efecto, incluso en las solicitudes que investigan las posibilidades de incorporar anestésicos locales alternativos a la lidocaína, como por ejemplo la solicitud WO 2012/104419 a nombre de Q-MED AB, se cita mepivacaína, pero sólo se ejemplifican anestésicos locales alternativos a la lidocaína que tienen un pKa más elevado: bupivacaína (pKa 8,1), tetracaína (pKa 8,5). Para terminar, la prilocaína, contemplada en la solicitud de patente EP 2 581 079 a nombre de Biopolymer GmbH & Co. KG, tiene un pKa de 7,9.

50 En efecto, es imperativo que no se produzca ninguna precipitación en los geles que son inyectados con agujas finas con el fin de corregir las arrugas. El uso en estética impone que nada pueda obstaculizar la inyección, bajo pena de aplicación incorrecta y, por tanto, defecto en el relleno. Además, un precipitado causaría los mismos efectos que un cuerpo extraño y, en consecuencia, implicaría riesgos de inflamación. Por otra parte, la formación de un precipitado disminuiría la cantidad de anestésico local en solución y, por tanto, disminuiría su biodisponibilidad y, por tanto, su eficacia.

55 Sin duda debido a los inconvenientes precipitados, aunque figura entre los anestésicos locales que se pueden incorporar en composiciones a base de ácido hialurónico, en particular en las solicitudes de patente WO 2010/015901 y WO 2012/104419, no se ha descrito ningún ejemplo de un gel a base de ácido hialurónico que comprenda la mepivacaína.

60 Por la bibliografía se conoce, un artículo de Cho et al, Pak. J. Pharm. Sci., Enero de 2001; 24(1): 87-93 que describe unos estudios sobre la liberación de la mepivacaína a partir de geles de

- hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Estas composiciones son formuladas en forma de gel para una aplicación directa sobre la piel y una administración transdérmica. En este artículo se describe que el aumento de la concentración de mepivacaína y el aumento de la temperatura aumenta la tasa de liberación de la mepivacaína.
- 5 Hasta la fecha no se ha descrito ninguna formulación de ácido hialurónico que comprenda la mepivacaína, sin duda debido a las posibles dificultades para formularlo a pH fisiológico. Sorprendentemente, la solicitante ha demostrado que la incorporación de mepivacaína en los geles a base de ácido hialurónico según el objeto de la reivindicación 1 permitió por un lado obtener
- 10 composiciones con un pH aproximado al pH fisiológico sin precipitado y esto a pesar del pKa desfavorable de la mepivacaína y por otra parte que estas composiciones esterilizadas tenían menos propiedades reológicas durante su esterilización en comparación con las composiciones que comprenden otro anestésico local del mismo grupo. Además, esta alteración menor del componente elástico G' durante la esterilización se ha observado independientemente de cualquier otro excipiente o compuesto adicional utilizado convencionalmente
- 15 en la formulación de geles de relleno. Igualmente de manera sorprendente, la adición de mepivacaína permite obtener unas composiciones según el objeto de la reivindicación 1 en presencia de polioles que sistemáticamente tienen propiedades reológicas mejoradas en comparación con las composiciones que no contienen ni poliol, ni anestésico.
- 20 Por tanto, la invención se refiere a una composición acuosa esterilizada a un pH aproximado al pH fisiológico, que comprende una mezcla homogénea de x ácidos hialurónicos, idénticos o diferentes, reticulados antes de su interpenetración mediante mezcla, en forma de hidrogel monofásico, siendo dichos ácidos hialurónicos reticulados insolubles en agua y miscibles entre sí y x estando comprendido entre 2 y 5, y al menos de la mepivacaína, la relación de masa entre la concentración de ácido
- 25 hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ siendo superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$. Por ácido hialurónico se entiende, el ácido hialurónico, reticulado o no reticulado, sólo o en mezcla, eventualmente modificado químicamente por sustitución, sólo o en mezcla, eventualmente en forma de una de sus sales, solo o en mezcla.
- 30 Por mepivacaína se entiende, la mepivacaína o una de sus sales, solas o en mezcla. En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 0,1 y 50, $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.
- 35 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 0,5 y 40, $0,5 \leq [HA]/[MEPI] \leq 40$.
- En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 1 y 30, $1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 30$.
- 40 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 2 y 20, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20$.
- En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre $7/3$ y $26/3$, $7/3 \leq [HA]/[MEPI] \leq 26/3$.
- 45 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y $20/3$, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20/3$.
- 50 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y $10/3$, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 10/3$.
- En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 20.
- 55 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es $26/3$.
- En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es $20/3$.
- En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es $10/3$.
- 60 En un modo de realización, la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es $7/3$.

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

- En un modo de realización, La composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido total en ácido hialurónico es superior o igual al 1 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 5 En la invención, la mezcla de ácidos hialurónicos, o una de sus sales, reticulados es una mezcla monofásica como la descrita en la solicitud de patente WO2009/071697 a nombre de la solicitante.
En un modo de realización, el ácido hialurónico está en forma de sal de sodio o de potasio.
La masa molecular promedio en peso de los polímeros se denomina Pm o "masa molecular", medida en Daltons.
- 10 En un modo de realización, la composición según la invención se caracteriza porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico está comprendido en un intervalo de 0,01 MDa y 5 MDa.
En un modo de realización, la composición según la invención se caracteriza porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico está comprendido en un intervalo de 0,1 MDa y 3,5 MDa.
- 15 En un modo de realización, la composición según la invención se caracteriza porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico está comprendido en un intervalo de 1 MDa y 3 MDa.
En un modo de realización, la composición según la invención se caracteriza porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico es de 1 MDa.
Según un modo de realización, la composición según la invención se caracteriza porque la masa
- 20 molecular Pm del al menos un ácido hialurónico es de 3 MDa.
En la presente invención, la tasa de reticulación X, es definida como igual a la relación:
- $$X = \frac{\text{(Número de moles de reticuladores introducidos en el medio de reacción)}}{\text{(Número de moles de motivo disacárido introducido en el medio de reacción)}}$$
- 25 En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,001 y 0,5.
En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 0,01 y 0,4.
En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X
- 30 comprendida entre 0,1 y 0,3.
En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,06.
En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,07.
En un modo de realización, el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X de 0,12.
En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención comprende,
- 35 además, otro polisacárido.
En un modo de realización, este otro polisacárido es escogido del grupo que consiste en celulosa y sus derivados y/o el ácido algínico o una de sus sales.
La composición acuosa es esterilizada, es decir, después de su preparación se somete a una etapa de esterilización, siendo dicha etapa de esterilización realizada por calor, calor húmedo, radiación gamma
- 40 (γ), o por haz de electrones acelerado (Electron-beam).
En un modo de realización, la etapa de esterilización es realizada en autoclave con vapor.
En un modo de realización, la esterilización en autoclave con vapor es realizado a una temperatura de 121 a 134 °C, durante un periodo adaptado a la temperatura.
Por ejemplo, la esterilización en autoclave con vapor es realizado a una temperatura comprendida
- 45 entre 127 y 130 °C durante un periodo comprendido entre 1 y 20 min.
En un modo de realización, la etapa de esterilización es realizada mediante irradiación por rayos gamma (γ).
En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención comprende también al menos un antioxidante.
- 50 Por tanto, la invención también se refiere a una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, que comprende al menos un antioxidante.
En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el al menos el antioxidante es elegido entre los polioles.
- 55 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque los polioles son elegidos del grupo constituido por el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol y el lactitol, solo o en mezcla.
En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque los polioles son elegidos del grupo constituido por el manitol, el sorbitol, el maltitol y el glicerol, solo o en mezcla.
- 60 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque los polioles son escogidos del grupo constituido por el manitol y el sorbitol, solo o en mezcla.

- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol.
- 5 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol.
- 10 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el antioxidante es una mezcla de manitol y de sorbitol.
- De manera general, el manitol, así como el sorbitol, solos 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.
- 15 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 15 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- 20 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 15 y 25 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 20 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- 25 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 20 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol está comprendido entre 25 y 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 30 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de poliol es de 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- 35 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- 40 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- 45 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el manitol y su contenido es de 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 50 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- 55 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g en peso total de dicha composición.
- 60 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.

- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el sorbitol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 5 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es sorbitol y su contenido es de 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- 10 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g en peso total de dicha composición.
- 15 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es maltitol y su contenido está entre 25 y 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 20 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol y su contenido es de 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- 25 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 15 y 30 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 15 y 25 mg/g en peso total de dicha composición.
- 30 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 20 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido está comprendido entre 25 y 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 35 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el maltitol.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el poliol es el glicerol y su contenido es de 35 mg/g en peso total de dicha composición.
- 40 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque la mepivacaína está liberada libremente in vivo.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque dicha composición comprende también al menos un compuesto adicional.
- 45 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido en compuesto adicional está comprendido entre 0,1 y 100 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido de compuesto adicional está comprendido 1 y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es el dimetilsulfona, en lo sucesivo DMS.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es una sal soluble en agua de octasulfato de sacarosa, en lo sucesivo SOS.
- 55 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el compuesto adicional es un derivado de vitamina C.
- En un modo de realización, el derivado de la vitamina C es una sal de ascorbil fosfato de magnesio, en lo sucesivo MAP.
- 60 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el compuesto adicional pertenece a la familia de las catecolaminas.

- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el compuesto adicional que pertenece a la familia de las catecolaminas, es la epinefrina.
- En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido en compuesto adicional está comprendido entre 0,01 y 10 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- 5 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada según la invención se caracteriza porque el contenido en compuesto adicional está comprendido entre 0,1 y 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,01 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En un modo de realización, el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En un modo de realización, el compuesto adicional es el dimetilsulfona y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, el compuesto adicional es una sal de octasulfato de sacarosa soluble en agua y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g en peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, el compuesto adicional es una sal de ascorbil fosfato de magnesio y su contenido está comprendido entre 0,3 y 10 mg/g en peso total de dicha composición.
- 20 La presente solicitud también divulga un procedimiento de fabricación de una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1.
- Este procedimiento se caracteriza porque comprende al menos:
- Una etapa de hidratación en una solución tampón a un pH aproximado al pH fisiológico de al menos un ácido hialurónico o una de sus sales, solos o en mezcla, para obtener un hidrogel,
 - Una etapa de incorporación de la mepivacaína en solución acuosa con el hidrogel obtenido en la etapa precedente,
 - Una etapa de homogeneización, y
 - Una etapa de esterilización.
- 25 En un modo de realización, el ácido hialurónico está en forma de fibras.
- En un modo de realización, el ácido hialurónico está en forma de escamas.
- Según un modo de realización, la solución tampón es una solución acuosa de tampón fosfato.
- En un modo de realización, el pH de la solución de mepivacaína está ajustado a un valor entre 6,5 y 7 antes de su introducción en el gel y/o hidrogel.
- 30 En un modo de realización, la solución de mepivacaína está incorporada al gel según el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa 13/52971 a nombre de la solicitante.
- En un modo de realización, el pH del gel y/o hidrogel está ajustado a un valor entre 7,7 y 8 antes de la introducción de la solución de mepivacaína, cuyo pH no está ajustado.
- En un modo de realización, la solución de mepivacaína está incorporada al gel según el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 2010/015901 a nombre de Allergan.
- 40 En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la etapa de hidratación está realizada a temperatura ambiente.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la etapa de homogeneización está realizada a temperatura ambiente.
- 45 En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de acondicionamiento de la mezcla homogeneizada en unas jeringas.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de acondicionamiento de la mezcla homogeneizada en unos frascos de dosis única.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende al menos una etapa de esterilización.
- 50 En un modo de realización, dicha etapa de esterilización es efectuada después de la etapa de acondicionamiento.
- En un modo de realización, dicha etapa de esterilización es efectuada por calor, calor húmedo, radiación gamma (γ), o por haz de electrones acelerado (Electron-beam).
- 55 En un modo de realización, la etapa de esterilización es realizada después del acondicionamiento mediante autoclave con vapor.
- En un modo de realización, la etapa de esterilización es realizada después del acondicionamiento por irradiación por radiación gamma (γ) o por haz de electrones acelerado (Electron-beam).
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la esterilización por autoclave con vapor es realizada después del acondicionamiento a una temperatura de 121 a 134 °C, durante un periodo adaptado a la temperatura.
- 60

- Por ejemplo, la esterilización por autoclave con vapor es realizada a una temperatura comprendida entre 127 y 130 °C durante una duración comprendida entre 1 a 20 min.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de reticulación.
- 5 En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la etapa de reticulación se encuentra situada entre la etapa de hidratación y la etapa de incorporación de la mepivacaína.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la etapa de reticulación es realizada por medio de al menos un agente de reticulación.
- 10 En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque el agente de reticulación es bi o polifuncional.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque el agente de reticulación bi o polifuncional es elegido del grupo constituido por el éter etilenglicoldiglicídico, el éter butanodioldiglicídico (BDDE), el éter poliglicerolpoliglicídico, éter polietilenglicoldiglicídico, el éter polipropilenglicoldiglicídico, un bis o poliepoxi tal como 1,2,3,4-diepoxi butano o 1,2,7,8-diepoxi octano,
- 15 una dialquilsulfona, la divinilsulfona, el formaldehído, la epíclorhidrina o incluso el glutaraldehído, las carbodiimidias tales como, por ejemplo, el hidroclorehidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC).
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque el agente de reticulación bifuncional es el éter butanodioldiglicídico (BDDE) o el 1,2,7,8-diepoxi octano.
- 20 En un modo de realización, el procedimiento de fabricación se caracteriza porque la etapa de reticulación es puesta en práctica según las técnicas descritas en la solicitud de patente WO2009/071697.
- En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende, después de la etapa de reticulación, al menos una etapa de purificación y lavado puesta en práctica según las técnicas conocidas por el experto en la materia.
- 25 En un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque comprende además al menos una etapa de incorporación de al menos un antioxidante.
- En un modo de realización, el al menos antioxidante es elegido entre los polioles.
- 30 En un modo de realización, los polioles son elegidos del grupo constituido por el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol y el lactitol, solo o en mezcla.
- En un modo de realización, el procedimiento 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.
- 35 En un modo de realización, el procedimiento 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 un modo de realización, el procedimiento se caracteriza porque la etapa de mezclar una solución de al menos un compuesto adicional con el hidrogel obtenido en la etapa de hidratación es realizado a una temperatura adecuada para el procedimiento de fabricación. En un modo de realización es realizada a temperatura ambiente.
- 40 La presente solicitud también divulga un procedimiento para obtener una composición acuosa esterilizada de ácido hialurónico que comprende un anestésico local según el objeto de la reivindicación 1, teniendo dicha composición unas propiedades reológicas después de esterilización con calor superior a las propiedades reológicas de una composición que comprende la lidocaína,
- 45 caracterizada porque la lidocaína está sustituida por una cantidad equivalente, al mismo pH, de mepivacaína.
- Por cantidad equivalente se entiende una cantidad equivalente en masa, en moles o de biodisponibilidad equivalente a un pH aproximado al pH fisiológico.
- 50 En dicho procedimiento, la composición obtenida se define como la composición según la invención.
- La presente solicitud también describe el uso de la mepivacaína en sustitución de la lidocaína en cantidad equivalente para obtener una composición de ácido hialurónico que comprende un anestésico local según el objeto de la reivindicación 1, cuyas propiedades reológicas después de la esterilización con calor son superiores a las propiedades reológicas de una misma composición de ácido hialurónico que comprende la lidocaína.
- 55 En dicho uso, la composición obtenida está definida como la composición según la invención.
- Por cantidad equivalente se entiende una cantidad equivalente en masa, en moles o biodisponibilidad equivalente.
- Por anestesia local se entiende, un anestésico local o una de sus sales, solas o en mezcla.
- 60 Por mepivacaína se entiende, la mepivacaína o una de sus sales, solas o en mezcla.
- Por lidocaína se entiende, la lidocaína o una de sus sales, solas o en mezcla.
- Por propiedades reológicas se entiende, el módulo elástico (G') y/o viscosidad (η).

- Por propiedades reológicas superiores se entiende, que los valores del módulo elástico y/o de la viscosidad son más elevados.
- Por "sustitución" se entiende la formulación de geles en el seno de los cuales es incorporada la mepivacaína en lugar de la lidocaína.
- 5 La solicitud también se refiere, al uso de la mepivacaína para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa esterilizada inyectable con ácido hialurónico durante la esterilización con calor.
- La solicitud también se refiere, al uso 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.
- 10 La solicitud también se refiere, al uso de la mepivacaína en una composición acuosa de ácido hialurónico según el objeto de la reivindicación 1, presentando dicha composición una degradación de las propiedades reológicas durante la esterilización con calor inferior a la de la misma composición de ácido hialurónico que comprende otro anestésico local.
- 15 La solicitud también se refiere, a un procedimiento para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa de ácido hialurónico inyectable según el objeto de la reivindicación 1 durante la esterilización con calor, caracterizado porque dicha composición comprende la mepivacaína.
- La solicitud también se refiere, a un procedimiento para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas de una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico según el objeto de la reivindicación 1 que comprende un anestésico local durante la esterilización con calor, caracterizado porque dicha composición comprende la mepivacaína.
- 20 La solicitud también se refiere, a un procedimiento para mejorar la resistencia a la degradación de las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de una composición acuosa inyectable de ácido hialurónico según el objeto de la reivindicación 1 que comprende un anestésico local, sustituyendo la lidocaína por una cantidad equivalente de mepivacaína.
- 25 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es usada en cantidad equivalente.
- En un modo de realización, los usos o procedimientos se caracterizan porque la esterilización se realiza mediante autoclave con vapor.
- 30 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el otro anestésico local es elegido en el grupo constituido por la lidocaína y la prilocaína.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el otro anestésico local es la lidocaína.
- 35 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la composición también comprende uno o más poliol(es).
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque uno o más poliol(es) es o son elegidos del grupo constituido por el glicerol, el sorbitol, el propilenglicol, el xilitol, el manitol, el eritritol, el maltitol y el lactitol, solo o en mezcla.
- 40 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque uno o más poliol(es) es o son elegidos del grupo constituido por el manitol, el sorbitol, el maltitol y el glicerol, solo o en mezcla.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque uno o más poliol(es) es o son elegidos del grupo constituido por el manitol y el sorbitol, solo o en mezcla.
- 45 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el manitol.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el manitol.
- 50 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el sorbitol.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el sorbitol.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el maltitol.
- 55 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el poliol es el maltitol.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque al menos un poliol es el glicerol.
- 60 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el o (los) poliol(es) tiene(n) un contenido comprendido entre 10 y 40 mg/g en peso total de dicha composición.

Por ejemplo, la esterilización por autoclave con vapor se realiza a una temperatura comprendida entre 127 y 130 °C durante un periodo comprendido entre 1 y 20 min.

En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la composición también comprende un antioxidante.

- 5 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ es superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.
- 10 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 0,1 y 50, $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 0,5 y 40, $0,5 \leq [HA]/[MEPI] \leq 40$.
- 15 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 1 y 30, $1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 30$.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 2 y 20, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20$.
- 20 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendido entre 7/3 y 26/3, $7/3 \leq [HA]/[MEPI] \leq 26/3$.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 20/3, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20/3$.
- 25 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ está comprendida entre 2 y 10/3, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 10/3$.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 20.
- 30 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 26/3.
- 35 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 20/3.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 10/3.
- 40 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 7/3.
- 45 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ es 2.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,05 mg/g y 45 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,1 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 55 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,2 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,5 mg/g y 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- 60 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 15 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.

- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 6 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 1 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- 5 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 2 mg/g y 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 6 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- 10 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 3 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 4 mg/g de peso total de dicha composición.
- 15 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 5 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 6 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en mepivacaína [MEPI] es de 10 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es elegida del grupo que comprende la mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es elegida del grupo constituido por clorhidrato de mepivacaína racémica, la mepivacaína racémica, el
- 25 clorhidrato de (R)-mepivacaína, el clorhidrato de (S)-mepivacaína, la (R)-mepivacaína y la (S)-mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es el clorhidrato de mepivacaína racémica.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es el
- 30 clorhidrato de (R)-mepivacaína.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es el clorhidrato de (S)-mepivacaína.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la mepivacaína racémica.
- 35 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la (R)-mepivacaína.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mepivacaína es la (S)-mepivacaína.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en
- 40 ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 2 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 4 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 5 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 10 mg/g y 30 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la concentración en ácido hialurónico [HA] es de 20 mg/g de peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total en
- 50 ácido hialurónico está comprendido entre 0,2 y 5 % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total en ácido hialurónico es superior o igual al 1% en peso con respecto al peso total de dicha composición.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la mezcla de ácidos
- 55 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 un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico está en forma de sal de sodio o de potasio.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular
- 60 Pm del al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 0,01 MDa y 5 MDa.
- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico está comprendida en el intervalo de 0,1 MDa y 3,5 MDa.

- En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Pm de al menos un ácido hialurónico está comprendida en un intervalo de 1 MDa y 3 MDa.
 En una realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico es de 1 MDa.
- 5 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la masa molecular Pm del al menos un ácido hialurónico es de 3 MDa.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el ácido hialurónico reticulado presenta una tasa de reticulación X comprendida entre 2 y 5.
 En un modo de realización, la composición acuosa esterilizada comprende, además, un otro polisacárido.
- 10 En un modo de realización, este otro polisacárido es elegido del grupo constituido por la celulosa y sus derivados y/o el ácido alginico o una de sus sales.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende, además, otro polisacárido.
- 15 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada comprende, además, otro polisacárido escogido del grupo constituido por la celulosa y sus derivados y/o el ácido alginico o una de sus sales.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque la composición acuosa esterilizada también comprende al menos un compuesto adicional.
- 20 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido en compuesto adicional en la composición está comprendido entre 0,1 y 100 mg/g de peso total de dicha composición.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido en compuesto adicional en la composición está comprendido entre 1 y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 25 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es la dimetil sulfona, en lo sucesivo DMS.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es una sal soluble en agua de octasulfato de sacarosa, en lo sucesivo SOS.
- 30 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es un derivado de la vitamina C.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el derivado de la vitamina C es una sal de ascorbil fosfato de magnesio, en lo sucesivo MAP.
- 35 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional pertenece a la familia de las catecolaminas.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional que pertenece a la familia de las catecolaminas, es la epinefrina.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido en compuesto adicional está comprendido entre 0,01 y 10 % en peso con relación al peso total de dicha composición.
- 40 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido en compuesto adicional está comprendido 0,1 y 5 % en peso con relación al peso total de dicha composición.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,01 mg/g y 40 mg/g de peso total de dicha composición.
- 45 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 10 mg/g de peso total de dicha composición.
 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el contenido total en compuestos adicionales está comprendido entre 0,1 mg/g y 1 mg/g de peso total de dicha composición.
- 50 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es la dimetilsulfona y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g en peso total de dicha composición.
- 55 En un modo de realización, los usos o los procedimientos se caracterizan porque el compuesto adicional es una sal de octasulfato de sacarosa soluble en agua y su contenido está comprendido entre 1 y 10 mg/g en peso total de dicha composición.
 En un modo de realización, los usos 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 en peso total de dicha composición.
- 60

- La invención se refiere también al uso de una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para la formulación de una composición de relleno de arrugas, de corrección de defectos cutáneos o de volumen (pómulos, barbilla, labios).
- 5 La solicitud también se refiere a una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para su uso en el relleno de arrugas y/o para corregir defectos cutáneos.
- La solicitud también se refiere al uso de una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para la formulación de una composición inyectable en una articulación para reemplazar o complementar el líquido sinovial deficiente.
- 10 La invención también se refiere a una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para su uso como reemplazo o suplemento de líquido sinovial deficiente.
- La invención también se refiere al uso de una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para la formulación de una composición para el relleno de arrugas.
- La solicitud también se refiere al uso de una composición acuosa esterilizada según la reivindicación 1, para la formulación de una composición de viscosuplementación.
- 15 La solicitud también se refiere a una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
- Las aplicaciones específicas son más particularmente las aplicaciones comúnmente utilizadas en el marco de las viscoelásticos y los polisacáridos inyectables utilizados o potencialmente utilizables en las patologías o tratamientos siguientes:
- 20 - Inyecciones estéticas en la cara: relleno de arrugas, defectos cutáneos o de volumen (pómulos, barbilla, labios);
- Inyecciones de volumen en el cuerpo: aumento de senos y nalgas, aumento del punto G, vaginoplastia, reconstrucción de los labios vaginales, aumento del tamaño del pene;
- 25 - Tratamiento de la artrosis, inyección en la articulación para reemplazar o complementar el líquido sinovial deficiente;
- Inyección periuretral para el tratamiento de la incontinencia urinaria por insuficiencia del esfínter;
- Inyección postquirúrgica para evitar adherencias peritoneales en particular;
- Inyección después de una cirugía de presbicia por incisiones esclerales con láser;
- Inyección en la cavidad vítrea;
- 30 - Inyección durante la cirugía de cataratas;
- Inyección en los genitales.
- Más particularmente, en cirugía estética, en función de sus propiedades viscoelásticas y de remanencia, la composición acuosa esterilizada obtenida según el procedimiento de la invención podrá ser utilizada:
- 35 - para rellenar las arrugas finas, medias o profundas, y ser inyectada con agujas de diámetro fino (calibre 27, por ejemplo);
- para dar volumen con una inyección con unas agujas de mayor diámetro, 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 retención en el lugar de la inyección.
- 40 La composición acuosa esterilizada según la invención también encuentra una aplicación importante en cirugía articular y en cirugía dental para relleno de bolsas periodontales, por ejemplo. Estos ejemplos de uso no son de ninguna manera limitativos, la composición acuosa esterilizada según la presente invención está destinada más ampliamente para:
- 45 - rellenar volúmenes;
- generar espacios dentro de ciertos tejidos, favoreciendo así su funcionamiento óptimo;
- reemplazar líquidos fisiológicos deficientes.
- La invención también se refiere a un kit que comprende una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, acondicionado en jeringas y esterilizadas después del acondicionamiento.
- 50 La solicitud también describe un kit que comprende una composición acuosa esterilizada según el objeto de la reivindicación 1, acondicionado en frascos monodosis y esterilizada después del acondicionamiento.
- Ejemplos
- a) Fabricación de geles
- 55 - Geles de ácido hialurónico no reticulado
- Unas fibras de hialuronato sódico (NaHA) de calidad inyectable son pesadas en un recipiente. Es añadida una solución acuosa de tampón fosfato, todo es homogeneizado durante aproximadamente 1 hora con una espátula, a temperatura ambiente y bajo una presión atmosférica de 900 mmHg.
- Geles de ácido hialurónico reticulado
- 60 Los geles que comprenden el ácido hialurónico reticulado son obtenidos según el modo procedimental descrito en la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de la solicitante a partir de fibras de hialuronato sódico (NaHA) y éter butanodioldiglicídico (BDDE).

- Geles de ácido hialurónico reticulado e interpenetrado
Los geles que comprenden el ácido hialurónico reticulado e interpenetrado son obtenidos según el modo procedimental descrito en la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de la solicitante.
- Geles de ácido hialurónico co-reticulado
- 5 Los geles que comprenden ácido hialurónico co-reticulado son obtenidos según el modo procedimental descrito en la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.
- Anestésicos locales
Los anestésicos locales se disuelven en una solución de tampón de fosfato estabilizada a un pH aproximado al pH fisiológico antes de su incorporación en los geles de ácido hialurónico reticulado o no reticulado.
- 10 - 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
- 15 Las composiciones así obtenidas son acondicionadas en jeringas que son esterilizadas en autoclave con vapor (T = 121 °C, 10 min).
- b) Mediciones de las propiedades reológicas
Los componentes elásticos G', unas composiciones que comprenden el ácido hialurónico reticulado o no reticulado antes y después de esterilización en autoclave con vapor han sido medidas en un reómetro TA Instrument AR 2000 Ex, en oscilación a 25 °C, siendo observados los valores del componente elástico G' a una frecuencia de 1 Hz.
- 20 La viscosidad η de las composiciones es medida en un reómetro TA Instruments AR 2000 Ex, bajo tensión impuesta a 25 °C. El valor de viscosidad es elevada a una restricción de 0,02 s⁻¹.
- 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en relación con la composición de referencia.
- 25 Ejemplo 1 (ejemplo comparativo):
El ejemplo 1 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de diferentes pesos moleculares, a diferentes concentraciones no reticulado o reticulado y a diferentes tasas de reticulación.
- 30 Ejemplo 1-a (ejemplo comparativo):
El ejemplo 1-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.10.6Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación X = 0,12.
- 35 La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] varía de 6,67 a 2.
Para todas las medidas, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).
- 40 El porcentaje de mejora del componente elástico G' es definido como:
$$\% \text{ de mejora } G' = 100 * (Y - Y') / Y$$
- 45 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia
e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.
- El porcentaje de pérdida de esterilización Y o Y' del componente G' es calculado de la siguiente manera:
- 50
$$\% \text{ de pérdida} = G' \text{ antes de esterilización} - G' \text{ después de esterilización} / G' \text{ antes de esterilización}$$

Tabla 1

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

En concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico de masa molecular promedio 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 mepivacaína que de lidocaína o de prilocaína y esto sea cual sea la proporción.

5 Ejemplo 1-b (ejemplo comparativo):

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

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

Para todas las medidas, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

15 La Tabla 2 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

20 con $Y =$ Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e $Y' =$ Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 2

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

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

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

Ejemplo 1-c (ejemplo comparativo):

El ejemplo 1-c ilustra la influencia de diferentes anestésicos en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da a una concentración de 20 mg/g con una tasa de reticulación $X = 0,06$.

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

Para todas las medidas, se formula una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

5 La Tabla 3 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: % de ácido hialurónico; G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

10 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 3

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

15

Los resultados obtenidos en el Ejemplo 1-a están de acuerdo con el ácido hialurónico de la misma masa molecular promedio en peso, a la misma concentración pero con una tasa de reticulación inferior. Los resultados obtenidos en el Ejemplo 1-b también se confirman con el ácido hialurónico de mayor masa molecular promedio, a la misma concentración y a una tasa de reticulación comparable.

20 Ejemplo 1-d (ejemplo comparativo):

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

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

25 Para todas las medidas, se formula una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales se conservan).

La Tabla 4 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % η: % de mejora de la viscosidad η en comparación con la composición de referencia.

30

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

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

35

con Z = porcentaje de pérdida durante la esterilización de la viscosidad η de la composición de referencia

y Z' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización de la viscosidad η de la composición probada.

40

Tabla 4

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|-----|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|-----|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

Los resultados obtenidos en los Ejemplos 1-a y 1-c son confirmados con ácido hialurónico de la misma masa molecular promedio en peso a la misma concentración pero no reticulado sea cual sea la relación.

- 5 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, cualquiera que sea la relación, la masa molecular promedio en peso y la tasa de reticulación.

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo):

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

Ejemplo 2-a (ejemplo comparativo):

- 15 El ejemplo 2-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso 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.

- 20 Para todas las medidas, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

- 25 La Tabla 5 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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 % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

- 30 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

35

Tabla 5

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [AL] (mg/g) | | |
| 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 |

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [AL] (mg/g) | | |
| 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 |

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

Ejemplo 2-b (ejemplo comparativo):

10 El ejemplo 2-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de un antioxidante en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 1.106 Da a una concentración de 20 mg/g, con una tasa de reticulación de X = 0,07.

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

15 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

La Tabla 6 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

20 El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

25 e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 6

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

30 Como en el ejemplo 2-a, pero en presencia de ácido hialurónico de menor masa molecular promedio en peso y con una tasa de reticulación más baja, los resultados obtenidos son confirmados sea cual sea la relación.

Los mejores resultados se obtuvieron 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.

Ejemplo 2-c (ejemplo comparativo):

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

5

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

Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

10

La Tabla 7 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

15

El porcentaje de mejora del componente elástico G' está definido como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

20

Tabla 7

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % 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 |

25

Los resultados obtenidos en el Ejemplo 2-a están de acuerdo con el ácido hialurónico de la misma masa molecular promedio en peso, a la misma concentración pero con una tasa de reticulación inferior. Los resultados obtenidos en el Ejemplo 2-b son igualmente confirmados con el ácido hialurónico de mayor masa molecular promedio, a la misma concentración con una tasa de reticulación similar.

Ejemplo 2-d (ejemplo comparativo):

30

El ejemplo 2-d ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso 3.106 Da a una concentración de 20 mg/g, no reticulado.

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

35

Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución anestésica local acuosa por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato.

La Tabla 8 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % η: % de mejora en la viscosidad η en comparación con la composición de referencia.

40

El porcentaje de mejora en la viscosidad η se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización de la viscosidad η de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización de la viscosidad η de la composición probada.

45

Tabla 8

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % 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 |

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % η |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|-----|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 son confirmados con el ácido hialurónico de la misma masa molecular promedio en peso, a la misma concentración pero no reticulado sea cual sea la relación.

5 En concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico a una concentración de 20 mg/g que comprende el manitol están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína o de prilocaína y cualquiera sea la proporción, la masa molecular promedio en peso y la tasa de reticulación.

Ejemplo 3 (ejemplo comparativo):

10 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.

Ejemplo 3-a (ejemplo comparativo)

15 El ejemplo 3-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de MAP en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio 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] es de 6,67.

20 Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

25 La Tabla 9 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

30 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 9

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

35

5 En presencia de MAP, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,06$ y a una concentración de 20 mg/g están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína, a concentraciones equivalentes, en una relación $[HA]/[MEPI]$ de 6,67. Ejemplo 3-b (ejemplo comparativo)

10 El ejemplo 3-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de MAP en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,06$ a una concentración de 20 mg/g.

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

15 Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

La Tabla 10 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

25 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

30 Tabla 10

| N.º | AL | | Aox | | CA | | $[HA]/[MEPI]$ o $[HA]/[AL]$ | % G' |
|-----|------------|---------------|------------|----------------|------------|---------------|-----------------------------|------|
| | naturaleza | $[AL]$ (mg/g) | naturaleza | $[Aox]$ (mg/g) | naturaleza | $[CA]$ (mg/g) | | |
| 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 |

Los resultados obtenidos en el Ejemplo 3-a están de acuerdo con el ácido hialurónico de la misma masa molecular promedio en peso, a la misma concentración y en la misma proporción $[HA]/[MEPI]$, pero a una tasa de reticulación inferior.

35 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 deterioradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína a una concentración equivalente, cualquiera que sea tasa de reticulación.

Ejemplo 4 (ejemplo comparativo):

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

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

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

La Tabla 11 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

5

Tabla 11

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

10 En concentraciones equivalentes, en presencia de manitol y de 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 mepivacaína que de lidocaína en una proporción de 6,67.

Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)

15 El ejemplo 5 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol y de MAP en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de geles de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación X = 0,12 a una concentración de 20 mg/g.

Ejemplo 5-a (ejemplo comparativo)

20 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 promedio en peso 3.106 Da con una tasa de reticulación X = 0,12 a una concentración de 20 mg/g.

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

25 La Tabla 12 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

30 El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

35

Tabla 12

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

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

Ejemplo 5-b (ejemplo comparativo)

El ejemplo 5-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en presencia de manitol y de 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 promedio en peso 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (fueron conservados los compuestos adicionales)

5

La Tabla 13 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas 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; % G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

10

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

15

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 13

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

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

20

Ejemplo 6 (ejemplo comparativo)

El ejemplo 6 permite comparar la cinética de liberación de la mepivacaína con la cinética de liberación de la lidocaína, cada una introducida en un gel de ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106Da con una tasa de reticulación de $X = 0,12$ a una concentración de 20 mg/g. Las concentraciones iniciales en mepivacaína o en lidocaína son 3 mg/g.

25

El protocolo para estudiar la cinética 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. Sin embargo, la cinética de liberación fue estudiada a 37 °C en medio suero fisiológico. La monitorización con espectrofotometría UV-Visible es realizada para medir la anestesia local presente en el gel.

30

En la Tabla 13 que sigue, son especificados los porcentajes en masa de lidocaína o de mepivacaína dentro del gel de ácido hialurónico medidos después de diferentes tiempos de diálisis.

35

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 |

Los resultados arriba obtenidos son ilustrados en la Figura 1, que es un gráfico que representa las concentraciones en lidocaína y en mepivacaína en función del tiempo de diálisis.

La Figura 1, que representa la concentración de masa en 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 cuando se incorpora la lidocaína o la mepivacaína.

5 Ejemplo 7 (según la invención)

El ejemplo 7 ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado producido según la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY y comprendiendo o no el manitol.

10 Ejemplo 7-a (según la invención)

El ejemplo 7-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado (que no comprende manitol) producido según 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 promedio en peso de 1.106 Da con una tasa de reticulación de $X = 0,03$, y estando el segundo gel reticulado con NaHA de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,06$. La relación de mezcla de los 2 geles es 50/50. La relación $[HA]/[MEPI]$ o $[HA]/[AL]$ es de 6,67.

20 Para todas las mediciones, se formula una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

25 La Tabla 15 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: % de ácido hialurónico; G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

30 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 15

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

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

40 Ejemplo 7-b (según la invención)

El ejemplo 7-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico interpenetrado que comprende el manitol producido según 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 promedio en peso de 1.106 Da con una tasa de reticulación de $X = 0,03$, y estando el segundo gel reticulado con NaHA de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,06$. La relación de mezcla de los 2 geles es 50/50. La relación $[HA]/[MEPI]$ o $[HA]/[AL]$ es de 6,67.

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

50 La Tabla 16 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto

adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: % de ácido hialurónico; G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

5 El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

10 e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 16

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

15 En concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico reticulado e interpenetrado producido según la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY y del manitol están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

20 El ejemplo 8 ilustra la influencia de varios anestésicos locales (con y sin manitol) en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado producido según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.

Ejemplo 8-a (ejemplo comparativo)

25 El ejemplo 8-a ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales (sin manitol) sobre la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado a una concentración final de 20 mg/g, producido 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 son mezcladas en una proporción de 50/50: teniendo la primera una masa molecular promedio en peso de 1.106 Da, y la segunda una masa molecular promedio en peso de 3.106 Da. La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

30 Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local con una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

35 La Tabla 17 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: % de ácido hialurónico; G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

40 con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 17

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

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

5 Ejemplo 8-b (ejemplo comparativo)

El ejemplo 8-b ilustra la influencia de diferentes anestésicos locales (con manitol) en la alteración durante esterilización con calor de las propiedades reológicas de un gel de ácido hialurónico co-reticulado a una concentración final de 20 mg/g, producido 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 son mezcladas en una proporción de 50/50: la primera teniendo una masa molecular promedio en peso de 1.106 Da, y la segunda con una masa molecular promedio en peso de 3.106 Da. La relación [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] es de 6,67.

10 Para todas las mediciones, es formulada una composición de referencia, reemplazando la solución acuosa de anestésico local por una cantidad equivalente de solución acuosa de tampón fosfato (los compuestos adicionales fueron conservados).

15 La Tabla 18 que sigue enumera las diferentes composiciones probadas y los resultados obtenidos. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: AL: Anestésico local; Aox: antioxidante; CA: Compuesto adicional; LIDO: lidocaína; MEPI: mepivacaína; HA: % de ácido hialurónico; G': % de mejora del componente elástico G' en comparación con la composición de referencia.

20 El porcentaje de mejora del componente elástico G' se define como:

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

con Y = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición de referencia,

25 e Y' = Porcentaje de pérdida durante la esterilización del componente elástico G' de la composición probada.

Tabla 18

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

30 En concentraciones equivalentes, las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico co-reticulado producido según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN y del manitol están menos alteradas en presencia de mepivacaína que de lidocaína.

35 Ejemplo 9 (ejemplo comparativo)

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 hialurónico que comprenden varios polioles.

Ejemplo 9-a (ejemplo comparativo)

40 El ejemplo 9-a consiste en una compilación de ensayos relativos con el ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación X = 0,06 a una concentración de 20 mg/g.

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

Tabla 19

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|-------------|------------|--------------|------------|-------------|-------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 16 | ninguno | 0 | ninguno | 0 | ninguno | 0 | n/a | 0 |
| 45 | ninguno | 0 | manitol | 35 | ninguno | 0 | n/a | 54 |
| 17 | LIDO | 3 | ninguno | 0 | ninguno | 0 | 6,67 | -1 |

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X = 0,06$ están menos alteradas en presencia de mepivacaína, en relación con la composición de referencia.

5

Ejemplo 9-b (ejemplo comparativo)

El ejemplo 9-b consiste en una compilación de los ensayos relativos al ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3,2.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,06$ a una concentración de 20 mg/g.

10

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

Tabla 20

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden el ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3,2.106 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X = 0,06$ están menos alteradas en presencia de mepivacaína, con relación a la composición de referencia sea cual sea el del poliol incorporado en la composición.

15

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

20

Ejemplo 9-c (ejemplo comparativo)

El ejemplo 9-c consiste en una compilación de ensayos relacionados con el ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 1.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,07$ a una concentración de 20 mg/g. Todos los cálculos de % G' son realizados tomando como referencia la composición que no comprende ni poliol, ni anestésico local, ni compuesto adicional.

Tabla 21

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

5 Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 1.106 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X = 0,07$ están menos alteradas en presencia de mepivacaína, en comparación con la composición de referencia.

Ejemplo 9-d (ejemplo comparativo)

10 El ejemplo 9-d consiste en una compilación de ensayos relativos con el ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da con una tasa de reticulación $X = 0,12$ a una concentración de 20 mg/g.

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

Tabla 22

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |
| 59 | MEPI | 3 | ninguno | 0 | MAP | 0,3 | 6,67 | 17 |
| 66 | ninguno | 0 | manitol | 35 | MAP | 0,3 | n/a | 39 |
| 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 |

Las propiedades reológicas durante la esterilización con calor de composiciones que comprenden ácido hialurónico de masa molecular promedio en peso de 3.106 Da a una concentración de 20 mg/g y con una tasa de reticulación $X = 0,12$ están menos alteradas en presencia de mepivacaína, en relación con la composición de referencia.

5 Ejemplo 9-e (según la invención)

El ejemplo 9-e consiste en una compilación de los ensayos mencionados anteriormente relacionadas con ácido hialurónico interpenetrado realizados según la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY.

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

Tabla 23

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 producido según la solicitud de patente WO 2009/071697 a nombre de VIVACY están menos alteradas en presencia de mepivacaína, en relación con la composición de referencia.

Ejemplo 9-f (ejemplo comparativo)

20 El ejemplo 9-f consiste en una compilación de los ensayos mencionados anteriormente relacionados con el ácido hialurónico co-reticulado producido según la solicitud de patente WO 86/00079 a nombre de ALLERGAN.

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

Tabla 24

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 |

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

Ejemplo 10 (ejemplo comparativo)

30 El ejemplo 10 ilustra que la influencia de la adición de diferentes anestésicos en la alteración durante la esterilización con calor de las propiedades reológicas de los geles de ácido hialurónico es verificada en un intervalo de relación $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$ y al menos entre 0,4 y 2500.

Tabla 25

| N.º | AL | | Aox | | CA | | [HA]/[MEPI] o [HA]/[AL] | % G' |
|-----|------------|----------------|------------|-----------------|------------|----------------|----------------------------|------|
| | naturaleza | [AL] (mg/g) | naturaleza | [Aox] (mg/g) | naturaleza | [CA] (mg/g) | | |
| 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 | 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, de pH aproximado al pH fisiológico, que comprende una mezcla homogénea de x ácidos hialurónicos, idénticos o diferentes, reticulados antes de su interpenetración mediante mezcla, en forma de hidrogel monofásico, siendo dichos ácidos hialurónicos reticulados insolubles en agua y miscibles entre sí y estando x comprendido entre 2 y 5, y al menos de la mepivacaína, caracterizada porque la relación de masa entre la concentración en ácido hialurónico [HA] y la concentración en mepivacaína [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ es superior o igual a 0,1; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.
- 10
- 15 2. Composición acuosa esterilizada según la reivindicación 1, caracterizada porque la concentración en mepivacaína [MEPI] está comprendida entre 0,01 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 20 3. Composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la mepivacaína es elegida del grupo que comprende el clorhidrato de mepivacaína racémica, el clorhidrato de (R)-mepivacaína, el clorhidrato de (S)-mepivacaína, la mepivacaína racémica, la (R)-mepivacaína y la (S)-mepivacaína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 4. Composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la concentración en ácido hialurónico [HA] está comprendida entre 2 mg/g y 50 mg/g de peso total de dicha composición.
- 30 5. Composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende además al menos un antioxidante.
- 35 6. Composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende además al menos un compuesto adicional.
- 40 7. Uso de una composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la formulación de una composición de relleno de arrugas, de corrección de defectos cutáneos o de volumen (pómulos, barbilla, labios).
8. Kit que comprende una composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, acondicionada en jeringas y esterilizada después del acondicionamiento.
9. Composición acuosa esterilizada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como reemplazo o complemento de líquido sinovial deficiente.

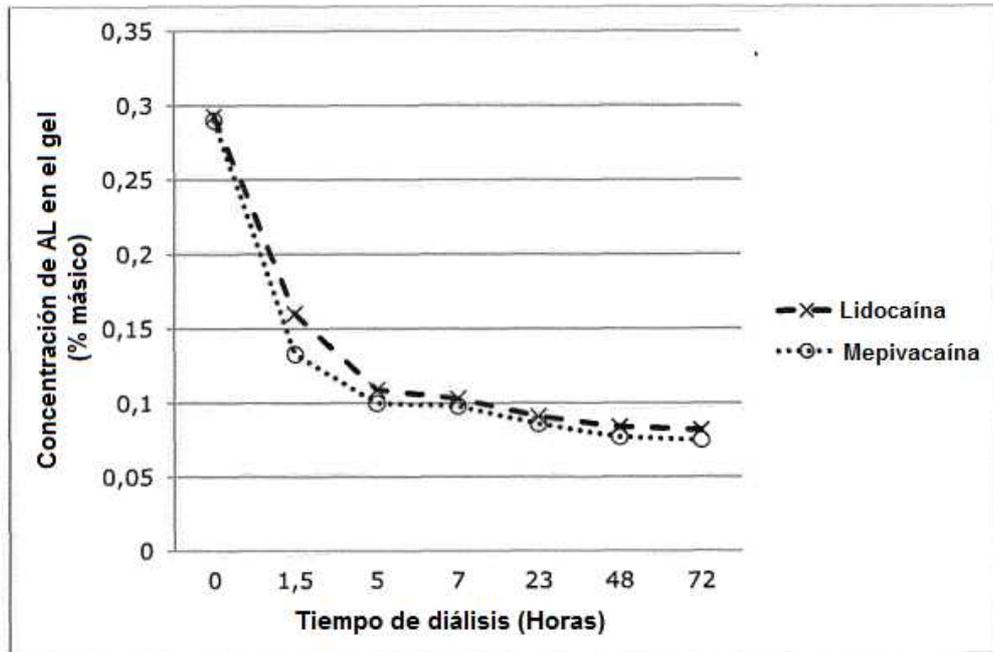


Figura 1

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2005112888 A [0011]
- WO 2005067994 A [0013]
- WO 2010015901 A [0014] [0031] [0177] [0455]
- 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 2009071697 A [0085] [0195] [0317] [0360] [0361] [0460] [0461] [0465] [0466] [0470] [0496] [0498]
- FR 1352971 [0175]
- WO 8600079 A [0362] [0471] [0472] [0476] [0477] [0481] [0499] [0501]

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]