

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/102001 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/728 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2015/080110

(22) Date de dépôt international :
16 décembre 2015 (16.12.2015)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(71) Déposant : VPLUS INTERNATIONAL SA [CH/CH];
Rue du Rhône 13, 1204 GENEVE (CH).

(72) Inventeur : DIACAKIS, Richard; 54 avenue Kléber,
75016 Paris (FR).

(74) Mandataire : TRIPOZ, Inès; Le Pôle Sud, 22, rue Se-
guin, 69002 Lyon (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



WO 2017/102001 A1

(54) Title : HYALURONIC ACID COMPOSITION FOR PENILE INJECTIONS

(54) Titre : COMPOSITION D'ACIDE HYALURONIQUE POUR INJECTIONS PENIENNES

(57) Abstract : The present invention relates to the field of penis enlargement and to hyaluronic acid compositions for use in the form of penile injections. It also relates to penoplasty using hyaluronic acid injection. It relates more particularly to a composition comprising at least one cross-linked hyaluronic acid, used in the treatment of locker-room syndrome and characterised in that it is administered in a dose of at least 0.15 ml/cm².

(57) Abrégé : La présente invention est relative au domaine de l'augmentation de la taille du pénis et à des compositions d'acides hyaluronique pour une utilisation en injections pénienues. Elle concerne également la pénoplastie par injection d'acide hyaluronique. Elle concerne plus particulièrement une composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé, utilisée dans le traitement du syndrome du vestiaire, caractérisée en ce qu'elle est administrée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².

COMPOSITION D'ACIDE HYALURONIQUE POUR INJECTIONS PENIENNES

- 5 [0001] La présente invention est relative au domaine de l'augmentation de la taille du pénis et à des compositions d'acides hyaluronique pour une utilisation en injections péniennes.
- [0002] Elle concerne également la pénoplastie par injection d'acide hyaluronique.
- [0003] Depuis la nuit des temps, la taille du pénis et du scrotum ont été une
10 source de préoccupation pour les hommes.
- [0004] En effet, des représentations de pénis aux tailles disproportionnées étaient notamment dans les temps anciens associés aux personnages de premier plan : dieux, hommes d'Etat, militaires, explorateurs, héros, etc.
- [0005] Le symbolisme phallique, présent dans les cultures depuis l'Antiquité,
15 renvoie à la virilité et à la fécondité. En psychanalyse, il est un élément symbolique fondamental de construction du sujet.
- [0006] De nombreuses recherches ont donc été effectuées afin d'augmenter la taille du pénis, qu'il soit ou non en érection.
- [0007] Il a par exemple été entrepris par certains hommes de tribus primitives de
20 s'attacher des poids de plus en plus importants au pénis. De grandes tailles étaient obtenues (plus de 40 cm), mais ces poids endommageaient la structure du pénis et rendaient ce dernier insensible et incapable d'avoir une érection. Cette démarche empirique a donc été progressivement abandonnée.
- [0008] L'autre approche développée a été l'introduction de matière à l'intérieur du
25 pénis afin d'augmenter son volume.
- [0009] Une des premières techniques à avoir été utilisée a été l'implantation de tissu adipeux dans le pénis notamment l'injection de graisse de liposuction, de la paroi abdominale ou les cuisses, dans le dartos fascia, sous la peau de la verge. Cela a été même à une certaine époque la technique la plus utilisée.
- 30 [00010] Une variante a été d'effectuer des greffes de derme et de graisse à l'intérieur du pénis.
- [00011] Ces techniques présentent un certain nombre de désavantages (résorption de l'implant graisseux, irrégularités, risque infectieux, intervention lourde, reprise chirurgicale souvent nécessaire, nécessité de prendre le tissu adipeux chez l'individu
35 dans une zone saine et donc d'inciser, etc.).
- [00012] Par ailleurs des implants permanents ont été développés, implants qui nécessitaient des interventions chirurgicales lourdes.

[00013] Plus récemment des produits de comblement résorbables ou permanents ont commencé à être utilisés, parmi ceux-ci peuvent être distingués :

- 5 - les produits rapidement résorbables, ayant un effet pouvant aller de quelques semaines à quelques mois (par exemples des compositions à base d'acide hyaluronique ou de collagène) ;
- les produits semi-permanents, pouvant par exemple avoir une action de 6 mois à 1 an (par exemple des compositions à base d'acide hyaluronique modifié et d'alcool polyvinylique) ;
- 10 - les produits permanents, ou produits de comblement durables (par exemples les implants à base de silicone).

[00014] Ces différentes techniques notamment sont extrêmement importantes en ce qu'elles permettent une prise en charge des pathologies comme le trouble de la dysmorphie corporelle pénienne, et notamment le syndrome du vestiaire appelé autrefois dysmorphophobie génitale et actuellement dénommé BDD (Penile Body
15 Dysmorphic Disorder).

[00015] Les produits permanents à base de silicone présentent des inconvénients bien décrits. On citera les réactions inflammatoires qui peuvent entraîner la formation de granulomes, des amas de cellules inflammatoires, plusieurs mois après l'injection de silicone. Un autre risque fréquemment évoqué est celui de la migration de
20 l'implant, due à la non assimilation par les tissus.

[0001] Ces effets secondaires et l'absence de geste chirurgical militent en faveur des produits résorbables qu'est par exemple l'acide hyaluronique.

[00016] L'acide hyaluronique est utilisé depuis plus de quinze ans dans le domaine de l'esthétique, où il a prouvé son innocuité et son efficacité. A ce jour, sur le marché
25 des gels de comblement à visée esthétique ou « fillers », les gels à base d'acide hyaluronique réticulé d'origine biofermentaire sont les produits les plus utilisés.

[00017] Parmi les applications médicales on citera par exemple les injections pour remplacer les liquides biologiques déficients par exemple dans les articulations pour remplacer le liquide synovial, l'injection suite à une chirurgie pour éviter les adhésions
30 péritonéales, les injections périurétrales pour traiter l'incontinence et les injections suite à une chirurgie de la presbytie.

[00018] Parmi les applications esthétiques on citera par exemple les injections pour le comblement des rides, des ridules et des défauts cutanés ou l'augmentation des volumes par exemple les lèvres, les pommettes, etc.

35 [00019] L'utilisation de l'acide hyaluronique d'origine biofermentaire dans les domaines tels que le comblement de rides, la viscosupplémentation, le traitement

ophtalmique ou encore le traitement de l'incontinence urinaire est d'autant plus reconnue et appréciée que de par sa présence naturelle dans le corps humain, et plus particulièrement dans le derme, le liquide synovial et le vitré, les risques dus aux effets secondaires sont minimisés.

5 [00020] De nombreuses demandes de brevet ou publications ont été déposées ou publiées sur des compositions à base d'acide hyaluronique comprenant, outre l'acide hyaluronique, des actifs ou des excipients pour modifier ou améliorer les propriétés de la composition en fonction des applications particulières.

[00021] Par exemple la demande WO 2013/186493 divulgue des compositions
10 d'acide hyaluronique incluant un sucrose octasulfate et la demande WO 2014/032804 divulgue des compositions d'acide hyaluronique incluant un dérivé de vitamine C.

[00022] Egalement, des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant un polyol sont décrites dans l'art antérieur.

[00023] Par exemple, dans la demande WO 2007/077399 au nom d'ANTEIS, des
15 compositions à usage dermatologique à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels et d'un polyol sont présentées.

[00024] Certaines demandes de brevet et publications portent ainsi sur des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant un anesthésique local.

[00025] La demande WO 93/12801 au nom de REINMULLER décrit des gels pour
20 traiter les plaies et les cicatrices chéloïdes par injection sous-cutanée. L'exemple 1 de cette demande est relatif à une composition à base d'acide hyaluronique de type HYLAGE® (société BIOMATRIX), et contenant de la lidocaïne.

[00026] L'article de WAHL, G. dans Journal of Cosmetics Dermatology, est relatif à
25 l'incorporation de lidocaïne dans des compositions de comblement à base d'acide hyaluronique. Les résultats présentés sont relatifs à des essais effectués en utilisant JUVEDERM ULTRA® qui est un produit de comblement à base d'acide hyaluronique réticulé. Selon cet article, plus de 87% des patients ont signalé avoir moins mal lors de l'injection de compositions incorporant de la lidocaïne.

[00027] Des compositions à base d'acide hyaluronique comprenant à la fois du
30 mannitol et de la lidocaïne sont commercialisées, c'est par exemple le cas de la gamme STYLAGE® commercialisée par VIVACY.

[00028] Dans la demande WO 2014/123408 au nom de KIRCH UROLOGY, un
implant pénien permanent est présenté. Il est destiné à combler une partie interne du pubis après section des ligaments suspenseurs. Il est donc destiné à être implanté de
35 manière consécutive ou concomitante à une intervention chirurgicale.

[00029] Dans la demande FR 2 951 368 au nom de Jacques DERHY, d'autres implants permanents sont présentés. Ils se présentent sous la forme de lames

augmentant en particulier la largeur du pénis lorsqu'elles sont implantées. Ici encore, la nécessité d'une intervention chirurgicale est évidente.

[00030] Une étude comparative entre le comblement graisseux et par acide hyaluronique (Macrolane® de Q-MED) est présentée dans la référence « Use of
5 Macrolane® VRR30 in Hemicirconférencial Penis Enlargement » (Aesthetics Surgery Journal 2013 ; 33 : 258). Dans cette étude, les produits de comblement sont injectés de manière hémicirconférencielle sur la partie dorsale du pénis. Il y est conclu à la supériorité de la composition à base d'acide hyaluronique, en termes de durée d'opération, de satisfaction du patient, d'augmentation de la taille, des complications,
10 ainsi que de la durabilité.

[00031] Dans l'étude relatée dans la publication « Complications of Penis or Scrotum Enlargement due to Injections with Permanents Filing Substances » (Dermotol Surg 2012 ; 38 : 1244-1250), certaines complications liées à l'utilisation d'implants permanents à base d'huile siliconée et de polyalkylimide sont décrites.
15 L'article conclut sur le fait qu'il est déconseillé d'utiliser de tels produits permanents.

[00032] Cependant, l'utilisation de produits résorbables présentent un inconvénient en ce qu'il pourrait conduire à des situations difficiles entre deux injections, lorsque la résorption est la plus importante.

20 [00033] De manière surprenante, il a été mis en évidence que l'administration par injection d'une dose particulière d'au moins un acide hyaluronique, permettait une augmentation de la taille du pénis et un effet à long terme amélioré et sans résorption complète avec des administrations répétées.

[00034] Ainsi, même si il a été observé une éventuelle diminution de 20 à 30% du résultat à 2 ans avec les compositions selon l'invention, cette diminution d'effet volumateur est nettement moindre de ce qui est habituellement observé, entarinant à terme une constance de l'effet. Il a en outre été observé une durée croissante de celui-ci en cas de traitements répétés.

30 [00035] De manière véritablement surprenante, il a été mis en évidence par la demanderesse que la répétition des injections avait pour effet de créer une sorte d'implant à rémanence longue, permettant d'injecter de moins en moins d'acide hyaluronique et/ou de manière plus espacée, tout en gardant le même effet volumateur.

[00036] Ainsi du point de vue de la durabilité et de la sécurité, les compositions
35 selon l'invention sont susceptibles d'avoir un effet volumateur pendant plusieurs années, tout en évitant les complications fréquemment liées à l'utilisation d'implants permanents.

[00037] Ces compositions ont par ailleurs en outre un certain nombre d'autres avantages.

5 [00038] Du point de vue de l'implantation, les compositions selon l'invention sont particulièrement faciles à injecter par le biais de seringues et d'aiguilles classiquement utilisées dans le domaine du comblement, évitant ainsi toute opération lourde et donc toute complication, tout risque infectieux, etc.

10 [00039] Du point de vue de l'immédiateté de l'effet, les compositions selon l'invention procurent une augmentation de la taille quasi immédiate, ainsi qu'un effet de lourdeur appréciable du pénis.

15 [00040] Du point de vue de l'amélioration de la vie sexuelle, il est notable que les compositions selon l'invention ne perturbent pas l'érection. Il a même été observé, chez les patients souffrant à la fois de taille jugée insuffisante et de troubles de l'érection, que les compositions selon l'invention améliorent la durée, l'intensité et la rapidité de l'érection. Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, il est probable que cet effet soit dû à une diminution du flux veineux imputable aux contraintes mécanique imposées par la présence d'acide hyaluronique. De plus, les rapports sexuels peuvent être repris 24 heures après l'injection.

20 [00041] Du point de vue de la réversibilité, l'acide hyaluronique peut être retiré dans le cas où le patient le souhaite, par ré-aspiration.

[00042] On appelle « acide hyaluronique », l'acide hyaluronique, seul ou en mélange, éventuellement modifié chimiquement par substitution, seul ou en mélange, éventuellement sous forme de l'un de ses sels, seul ou en mélange. Dans le cadre de
25 la présente invention, la composition comprend au moins un acide hyaluronique réticulé.

[00043] On appelle « anesthésique local », un anesthésique local ou l'un de ses sels, seuls ou en mélange.

30 [00044] De façon générale dans le texte de cette demande, les bornes d'un domaine de valeurs sont comprises dans ce domaine, notamment dans l'expression «compris(e(s)) entre ... et ... ».

[00045] On appelle « Mw » ou « masse moléculaire » ou « masse moléculaire moyenne », la masse moléculaire moyenne en poids des polymères, mesurée en Daltons.

35

[00046] Dans la présente invention, le taux de réticulation X, est défini comme étant égal au rapport :

$$X = \frac{\text{(Nombre de moles de réticulant introduites dans le milieu réactionnel)}}{\text{(Nombre de moles de motif dissaccharidique introduites dans le milieu réactionnel)}}$$

- 5 [00047] On appelle « implantation » une implantation pratiquée au cours d'une séance. Le plus souvent, plusieurs implantations (pouvant par exemple être des injections, et plus particulièrement des injections sous cutanées) sont effectuées lors d'une séance. Dans la présente invention, chaque implantation correspond à une surface de pénis traitée d'environ 5 à 6 cm², et le volume injecté est d'au moins 1 ml, soit un volume implanté d'au moins 1 ml/5 cm² ou 1 ml/6 cm², soit 0,15 à 0,2 ml/cm².
- 10 [00048] Les séances (comprenant une ou plusieurs implantation(s) chacune) peuvent être répétées.
- [00049] Lorsqu'il est fait allusion au « volume total implanté/injecté », il s'agit du volume total implanté/injecté durant une séance, correspondant soit au volume de
- 15 l'unique implantation/injection, soit à la somme des volumes des implantations/injections.

[00050] L'invention concerne une composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé, utilisée dans le traitement du syndrome du vestiaire, caractérisée en ce qu'elle est administrée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².

20

[00051] L'invention concerne une composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé, destinée à être utilisée dans une méthode d'implantation sous cutanée pénienne afin d'en augmenter le volume, caractérisée en ce que l'implantation est effectuée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².

25 [00052] L'invention concerne une composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé, destinée à être implantée dans le pénis d'un patient, caractérisée en ce que l'implantation est effectuée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².

[00053] Dans un mode de réalisation, l'invention concerne une méthode d'implantation d'au moins une composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé dans le pénis d'un patient, caractérisée en ce que l'implantation est effectuée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².

30

[00054] Dans un mode de réalisation, la dose est d'au moins 0,2 ml/cm².

35 [00055] Dans un mode de réalisation, la dose est d'au moins 0,4 ml/cm².

- [00056] Dans un mode de réalisation, la dose est d'au moins 0,8 ml/cm².
- [00057] Dans un mode de réalisation, la dose administrée est administrée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 10 cm².
- 5 [00058] Dans un mode de réalisation, la dose administrée est administrée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 8 cm².
- [00059] Dans un mode de réalisation, la dose administrée est administrée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 6 cm².
- [00060] Dans un mode de réalisation, la dose administrée est administrée dans au
10 moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 5 cm².
- [00061] Dans un mode de réalisation, la dose administrée est administrée dans plusieurs zones.
- [00062] Dans un mode de réalisation, le nombre de zones compris entre 1 et 10.
- 15 [00063] Dans un mode de réalisation, le nombre de zones compris entre 1 et 8.
- [00064] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 10 cm².
- [00065] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans au moins une
20 zone d'une surface comprise entre 2 et 8 cm².
- [00066] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 6 cm².
- [00067] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 5 cm².
- 25 [00068] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans un nombre de zones compris entre 1 et 10.
- [00069] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans un nombre de zones compris entre 1 et 8.
- [00070] Dans un mode de réalisation, l'implantation est réalisée dans 8 zones.
30
- [00071] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est en outre administrée de façon répétée et une première administration est en outre suivie de n administration(s) ultérieures espacées d'un intervalle de temps compris entre 6 et 20 mois, avec $n \geq 1$.
- 35 [00072] Dans un mode de réalisation, une première administration est en outre suivie de n administration(s) espacées d'un intervalle de temps compris entre 6 et 15 mois, avec $n \geq 1$.

- [00073] Dans un mode de réalisation, une première administration est en outre suivie de n administration(s) ultérieures espacées d'un intervalle de temps compris entre 6 et 15 mois, avec $n \geq 3$.
- [00074] Dans un mode de réalisation, une première administration est en outre
5 suivie de n administration(s) ultérieures espacées d'un intervalle de temps compris entre 6 et 15 mois, avec $n \geq 4$.
- [00075] Dans un mode de réalisation, l'implantation est effectuée par injection.
- [00076] Dans un mode de réalisation, la dose est administrée par injection
- 10 [00077] Dans un mode de réalisation, l'injection est réalisée au moyen d'un dispositif d'injection choisi dans le groupe constitué d'une aiguille et d'une canule.
- [00078] Dans un mode de réalisation, l'injection est réalisée au moyen d'une aiguille.
- [00079] Dans un mode de réalisation, l'injection est réalisée au moyen d'une
15 canule.
- [00080] Dans un mode de réalisation, l'injection est réalisée en sous-cutanée, entre les corps caverneux et la peau.
- [00081] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au
20 moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,001 et 0,5.
- [00082] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,01 et 0,4.
- 25 [00083] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,1 et 0,3.
- [00084] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,06.
- 30 [00085] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,07.
- [00086] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,12.
- [00087] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la
35 masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 0,01 MDa et 5 MDa.

- [00088] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 0,1 MDa et 3,5 MDa.
- 5 [00089] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 3 MDa.
- [00090] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 2 MDa.
- 10 [00091] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 1 MDa.
- [00092] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 2 MDa.
- [00093] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 3 MDa.
- 15 [00094] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé, ou l'un de ses sels, seul ou en mélange, est modifié chimiquement par substitution.
- [00095] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique est doublement réticulé tel que décrit dans la demande de brevet WO 2000/046253 au nom de Fermentech Medical Limited.
- 20 [00096] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique, ou l'un de leurs sels, réticulé, est un mélange d'acides hyaluroniques.
- 25 [00097] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique est un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés.
- [00098] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique est un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés monophasique tel que celui décrit dans la demande de brevet WO
- 30 [00099] Dans un mode de réalisation, le mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés est un mélange obtenu par mélange de plusieurs acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, de masses moléculaires différentes préalablement
- 35 à leur réticulation, tel que décrit dans la demande de brevet WO 2004/092222 au nom de Cornéal Industrie.

[000100] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique est substitué par un groupement apportant des propriétés lipophiles ou hydrophiles, comme par exemple les acides hyaluroniques substitués tels que décrits dans la demande de brevet FR 2 983 483 au nom de la demanderesse.

[000101] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'au moins un acide hyaluronique est sous forme de sel de sodium ou de potassium.

[000102] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'au moins un acide hyaluronique ou l'un de ses sels est co-réticulé.

10 [000103] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce qu'elle est choisie dans le groupe constitué des formulations STYLAGE L[®], STYLAGE XL[®], STYLAGE XXL[®], DESIRIAL[®] JUVEDERM 4[®], SURGIDERM 30[®] et GLYTONE 4[®].

[000104] Dans un mode de réalisation, la composition est la formulation STYLAGE L[®].

15 [000105] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins acide hyaluronique a une composante élastique G' (25°C, 1 Hz) comprise entre 220 et 260 Pa.

[000106] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins acide hyaluronique a une composante élastique G' (25°C, 1 Hz) d'environ 240 Pa.

[000107] Dans un mode particulièrement préféré, l'au moins un acide hyaluronique comprend :

- au moins un premier acide hyaluronique ayant un taux de réticulation X1 supérieur à 0,4 ;
- 25 - au moins un second acide hyaluronique ayant un taux de réticulation X2 tel que $0 < X2 < X1$.

[000108] Dans un mode de réalisation, ledit premier et ledit second acide hyaluronique ont une masse moléculaire moyenne identique.

[000109] Dans un mode de réalisation, l'au moins un premier acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X1 supérieur à 0,45.

[000110] Dans un mode de réalisation, l'au moins un premier acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X1 compris entre 0,4 et 0,8.

[000111] Dans un mode de réalisation, l'au moins un premier acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X1 compris entre 0,4 et 0,5.

35 [000112] Dans un mode de réalisation, l'au moins un second acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X2 compris entre 0,01 et 0,2.

[000113] Dans un mode de réalisation, l'au moins un second acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X2 compris entre 0,05 et 0,12.

5 [000114] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 2 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000115] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 4 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000116] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 5 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

[000117] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 10 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000118] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 20 mg/g et 27 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000119] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

[000120] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 24 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000121] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique est comprise entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000122] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique est supérieure ou égale à 1 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

30 [000169] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000123] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre au moins un acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000124] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre au moins un deuxième acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000125] Dans un mode de réalisation, la composition comprend en outre au moins un polyol.

5 [000126] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.

10 [000127] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol, le maltitol et le glycérol, seul ou en mélange.

[000128] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol et le maltitol, seul ou en mélange.

15 [000129] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol.

[000130] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol.

[000131] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol.

20 [000132] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol.

[000133] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ladite composition comprend au moins du mannitol et du sorbitol.

25 [000134] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ladite composition comprend au moins du mannitol et du maltitol.

[000135] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g.

30 [000136] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000137] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

35 [000138] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

[000139] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000140] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

[000141] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

10 [000142] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

15 [000143] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000144] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

20 [000145] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

[000146] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

25 [000147] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

30 [000148] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000149] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

35 [000150] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

- [000151] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- 5 [000152] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000153] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 10 [000154] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000155] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 15 [000156] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000157] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- 20 [000158] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000159] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 25 [000160] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 30 [000161] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000162] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- 35

[000163] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000164] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000165] Dans un mode de réalisation, la composition n est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

10 [000166] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000167] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000168] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,05 mg/g et 45 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000169] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,1 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

[000170] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,2 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000171] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,5 mg/g et 20 mg/g de poids total de ladite composition.

[000172] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 30

15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000173] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000174] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000175] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- 5 [000176] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 2 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000177] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 6 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- 10 [000178] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 1 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000179] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 3 mg/g de poids total de ladite composition.
- 15 [000180] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 4 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000181] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- 20 [000182] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 6 mg/g de poids total de ladite composition.
- 25 [000183] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000184] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po]/[AL] \leq 5000$.
- 30 [000185] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,002 et 500 ; $0,002 \leq [Po]/[AL] \leq 500$.
- 35 [000186] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration

en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,02 et 50 ; $0,02 \leq [Po]/[AL] \leq 50$.

[000187] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 1 et 20 ; $1 \leq [Po]/[AL] \leq 20$.

[000188] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 3 et 15 ; $3 \leq [Po]/[AL] \leq 15$.

[000189] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 4 et 8 ; $4 \leq [Po]/[AL] \leq 8$.

[000190] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 10 et 13 ; $10 \leq [Po]/[AL] \leq 13$.

[000191] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA]/[AL] \leq 50$.

[000192] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,5 et 40, $0,5 \leq [HA]/[AL] \leq 40$.

[000193] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 1 et 30 ; $1 \leq [HA]/[AL] \leq 30$.

[000194] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 2 et 20 ; $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20$.

[000195] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la

concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est compris entre 7/3 et 26/3 ; $7/3 \leq [HA]/[AL] \leq 26/3$.

5 [000196] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est compris entre 2 et 20/3 ; $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20/3$.

10 [000197] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est compris entre 2 et 10/3, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 10/3$.

[000198] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 20.

15 [000199] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 26/3.

[000200] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 20/3.

20 [000201] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 10/3.

25 [000202] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 7/3.

[000203] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 2.

30 [000204] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ladite composition est stérilisée.

[000205] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide, le rayonnement gamma (γ), ou par faisceau d'électron accélérés (Electron-beam).

35 [000206] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée par la chaleur.

[000207] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par autoclavage à la vapeur.

[000208] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température de 121 à 134°C, pendant une durée adaptée à la température.

5 [000209] Par exemple la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température comprise entre 127 et 130°C pendant une durée comprise entre 1 et 20 min.

[000210] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par irradiation par rayonnements gamma (γ).

10 [000211] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la composition comprend en outre au moins un composé additionnel.

[000212] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 100 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000213] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 1 et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000214] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone, ci-après DMS.

20 [000215] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate, ci-après SOS.

[000216] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un dérivé de vitamine C.

25 [000217] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium, ci-après MAP.

[000218] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartient à la famille des catécholamines.

30 [000219] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartenant à la famille des catécholamines, est l'épinéphrine.

[000220] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,01 et 10 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

35 [000221] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000222] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone et sa concentration est comprise entre 1 et 10 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000223] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate et sa concentration est comprise entre 1 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000224] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium et sa concentration est comprise entre 0,3 et 20 mg/g en poids total de ladite composition.

10 [000225] Dans un mode de réalisation, la composition est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est libéré librement *in vivo*.

EXEMPLE 1

15 [000226] Deux patients (Patient 1 et Patient 2) ont été suivis quant à l'évolution des dimensions de leur pénis en fonction de plusieurs administrations ou implantations par injections. Le Patient 2 a en outre été questionné quant à la satisfaction, sur une échelle de 1 à 10, procurée par le traitement.

20 [000227] Les injections ont été réalisées dans différentes zones identifiées du pénis, par le biais d'une canule insérée soit au niveau du sillon balano-préputial, soit au niveau de la base pubienne du pénis.

[000228] De manière générale, une injection initiale est réalisée, chaque zone du pénis étant injectée avec au moins 0,15 ml/cm².

25 [000229] En fonction de l'évolution du comblement dans les différentes zones, ces dernières ont été, ou non, réinjectées. Dans tous les cas, chaque injection est une injection d'au moins 0,15 ml/cm².

[000230] Le tableau ci-dessous répertorie les différentes tailles mesurées par le praticien ainsi que les différents volumes injectés s'agissant du patient 1 :

PATIENT 1								
Temps (mois)	0	1	12	20	31	49	51	72
Dimensions avant injection (longueur / circonférence) (mm)	110/110	125/130	130/125	140/135	140/135	NR*	140/155	140/145
Volume total injecté (ml)	12 ⁽¹⁾	4 ⁽¹⁾	14 ⁽²⁾	6 ⁽²⁾	10 ⁽³⁾	14 ⁽²⁾	0	8 ⁽⁴⁾
*NR : non réalisé (1) : Formulation utilisée : JUVEDERM 4® (concentration en acide hyaluronique : 24 mg/g) (2) : Formulation utilisée : SURGIDERM 30® (concentration en acide hyaluronique : 24 mg/g) (3) : Formulation utilisée : GLYTONE 4® (concentration en acide hyaluronique : 24 mg/g) (4) : Formulation utilisée : STYLAGE L® (concentration en acide hyaluronique : 24 mg/g)								

Tableau 1 : Patient 1

5 [000231] Commentaire : au cours du traitement, même lorsque les séances sont très espacées, les dimensions restent supérieures à celles d'avant le traitement. Par exemple, au mois 72, même si aucune injection n'a été pratiquée depuis le moi 49 (soit 23 mois sans injection), les dimensions (140 / 145) restent très supérieures à celles d'avant le traitement, et en outre seule la circonférence a diminué depuis la mesure du mois 51 (10 mm de perte seulement en 21 mois).

10

[000232] Le tableau ci-dessous répertorie les différentes tailles mesurées par le praticien, les différents volumes injectés, ainsi que la satisfaction du patient 2 :

PATIENT 2					
Temps (mois)	0	1	12	13	19
Dimensions avant injection (longueur / circonférence) (mm)	120/95	140/120	140/115	140 / 125	140/120
Volume total injecté en ml (Formulation utilisée : STYLAGE L®, concentration en acide hyaluronique : 24 mg/g)	10	1	8	0	0
Echelle satisfaction (1-10)	*NR	*NR	8	*NR	8
*NR : non réalisé					

Tableau 2 : Patient 2

[000233] Commentaire : au cours du traitement, même lorsque les séances sont très espacées, les dimensions restent supérieures à celles d'avant le traitement. Par exemple, au mois 1, l'injection d'1 ml seulement au permet de quasiment conserver les dimensions jusqu'au mois 12 (perte de 5 mm de circonférence, et aucune perte en longueur bien qu'augmentée de 20 mm par rapport à la longueur avant traitement).

[000234] Commentaire général : il a été mis en évidence que la répétition des injections permet d'injecter de moins en moins d'acide hyaluronique et/ou de manière plus espacée, tout en gardant le même effet volumateur ou un effet volumateur supérieur.

REVENDEICATIONS

1. Composition comprenant au moins un acide hyaluronique réticulé, utilisée
5 dans le traitement du syndrome du vestiaire, caractérisée en ce qu'elle est administrée à une dose d'au moins 0,15 ml/cm².
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dose est d'au
10 moins 0,2 ml/cm².
3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est administrée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 10 cm².
- 15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle est administrée dans au moins une zone d'une surface comprise entre 2 et 8 cm².
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
20 caractérisée en ce qu'elle est administrée dans un nombre de zones compris entre 1 et 10.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition selon l'invention est en outre administrée de
25 façon répétée et une première administration est en outre suivie de n administration(s) ultérieures espacées d'un intervalle de temps compris entre 6 et 20 mois, avec $n \geq 1$.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes,
30 caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 20 mg/g et 27 mg/g de poids total de ladite composition.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'acide hyaluronique a une composante élastique G' (25°C, 1
35 Hz) comprise entre 220 et 260 Pa.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,1 et 0,3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/080110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/728 A61K9/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KWAK T I ET AL: "The Effects of Penile Girth Enhancement using Injectable Hyaluronic Acid Gel, a Filler", JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE, BLACKWELL PUBLISHING LTD., OXFORD, GB, vol. 8, no. 12, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 3407-3413, XP009190934, ISSN: 1743-6095, DOI: 10.1111/J.1743-6109.2010.01748.X abstract page 3411, column 1, paragraph 4 ----- -/--</p>	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 July 2016	Date of mailing of the international search report 25/07/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Tardi, Christine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/080110

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SITO G ET AL: "Use of Macrolane VRF 30 in emicircumferential penis enlargement", AESTHETIC SURGERY JOURNAL,, vol. 33, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 258-264, XP009190937, ISSN: 1090-820X abstract page 260, column 1, paragraph 4 page 261, column 1, paragraph 1 -----</p>	1-9
X	<p>J J KIM ET AL: "Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel", INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH., vol. 15, no. 6, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 439-443, XP055288691, GB ISSN: 0955-9930, DOI: 10.1038/sj.ijir.3901044 the whole document -----</p>	1-9
A	<p>Alexis R Verpaele ET AL: "S 1 0 Restylane SubQ, a Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation of the Mid-and Lower Face Materials for Soft Tissue Volume Augmentation", 1 January 2006 (2006-01-01), XP055288327, Retrieved from the Internet: URL:http://www.coupurecentrum.be/media/docs/RestylanesubQanon-animalstabilizedhyaluronicacidgel.pdf [retrieved on 2016-07-13] the whole document -----</p>	1-9
A	<p>Bengt Ågerup ET AL: "NASHA(TM) - the MONOGRAPH 1 NASHA (TM) - the MONOGRAPH", 1 January 2008 (2008-01-01), XP055288338, Retrieved from the Internet: URL:http://www.restylane.com/Global/Monograph of NASHA.pdf [retrieved on 2016-07-13] page 9, column 1, paragraph 2 page 17, column 2, paragraph 3 ----- -/--</p>	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/080110

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VARDI Y ET AL: "The status of penile enhancement procedures", CURRENT OPINION IN UROLOGY 2009 LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS GBR, vol. 19, no. 6, November 2009 (2009-11), pages 601-605, XP009190936, ISSN: 0963-0643 page 603, column 2, paragraph 3 -----	1-9
A	WO 2014/032804 A1 (VIVACY LAB [FR]) 6 March 2014 (2014-03-06) cited in the application the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/080110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014032804	A1	06-03-2014	
		AU 2013307648 A1	12-03-2015
		CA 2881750 A1	06-03-2014
		CN 104582672 A	29-04-2015
		CR 20150174 A	27-08-2015
		EP 2890360 A1	08-07-2015
		FR 2994846 A1	07-03-2014
		HK 1208350 A1	04-03-2016
		JP 2015526489 A	10-09-2015
		KR 20150046307 A	29-04-2015
		SG 11201501215Y A	28-05-2015
		US 2014088037 A1	27-03-2014
		WO 2014032804 A1	06-03-2014

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2015/080110

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K31/728 A61K9/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KWAK T I ET AL: "The Effects of Penile Girth Enhancement using Injectable Hyaluronic Acid Gel, a Filler", JOURNAL OF SEXUAL MEDICINE, BLACKWELL PUBLISHING LTD., OXFORD, GB, vol. 8, no. 12, 1 décembre 2011 (2011-12-01), pages 3407-3413, XP009190934, ISSN: 1743-6095, DOI: 10.1111/J.1743-6109.2010.01748.X abrégé page 3411, colonne 1, alinéa 4 ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 15 juillet 2016		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25/07/2016
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Tardi, Christine

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SITO G ET AL: "Use of Macrolane VRF 30 in emicircumferential penis enlargement", AESTHETIC SURGERY JOURNAL,, vol. 33, no. 2, 1 février 2013 (2013-02-01), pages 258-264, XP009190937, ISSN: 1090-820X abrégé page 260, colonne 1, alinéa 4 page 261, colonne 1, alinéa 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
X	<p>J J KIM ET AL: "Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel", INTERNATIONAL JOURNAL OF IMPOTENCE RESEARCH., vol. 15, no. 6, 1 décembre 2003 (2003-12-01), pages 439-443, XP055288691, GB ISSN: 0955-9930, DOI: 10.1038/sj.ijir.3901044 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
A	<p>Alexis R Verpaele ET AL: "S 1 0 Restylane SubQ, a Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation of the Mid-and Lower Face Materials for Soft Tissue Volume Augmentation", 1 janvier 2006 (2006-01-01), XP055288327, Extrait de l'Internet: URL:http://www.coupurecentrum.be/media/docs/RestylanesubQanon-animalstabilizedhyaluronicacidgel.pdf [extrait le 2016-07-13] le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
A	<p>Bengt Ågerup ET AL: "NASHA(TM) - the MONOGRAPH 1 NASHA (TM) - the MONOGRAPH", 1 janvier 2008 (2008-01-01), XP055288338, Extrait de l'Internet: URL:http://www.restylane.com/Global/Monograph of NASHA.pdf [extrait le 2016-07-13] page 9, colonne 1, alinéa 2 page 17, colonne 2, alinéa 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-9

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>VARDI Y ET AL: "The status of penile enhancement procedures", CURRENT OPINION IN UROLOGY 2009 LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS GBR, vol. 19, no. 6, novembre 2009 (2009-11), pages 601-605, XP009190936, ISSN: 0963-0643 page 603, colonne 2, alinéa 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9
A	<p>WO 2014/032804 A1 (VIVACY LAB [FR]) 6 mars 2014 (2014-03-06) cité dans la demande le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2015/080110

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2014032804 A1	06-03-2014	AU 2013307648 A1	12-03-2015
		CA 2881750 A1	06-03-2014
		CN 104582672 A	29-04-2015
		CR 20150174 A	27-08-2015
		EP 2890360 A1	08-07-2015
		FR 2994846 A1	07-03-2014
		HK 1208350 A1	04-03-2016
		JP 2015526489 A	10-09-2015
		KR 20150046307 A	29-04-2015
		SG 11201501215Y A	28-05-2015
		US 2014088037 A1	27-03-2014
		WO 2014032804 A1	06-03-2014
