

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
W O 2010/052430 A 2

(43) Date de la publication internationale
14 mai 2010 (14.05.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) **A61K 47/18** (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01) **A61K 8/03** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) **A61Q 19/08** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2009/052134

(22) Date de dépôt international :

4 novembre 2009 (04.1 1.2009)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0857575 7 novembre 2008 (07.1 1.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

ANTEIS S.A. [CH/CH]; c/o Fondation Genevoise pour l'Innovation Technologique FONGIT, Chemin des Aulx 18, CH-1228 Plan-les-ouates, Genève (CH).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : GAVARD MOLLIARD, Samuel [FR/FR]; Chef Lieu, F-74250 Bogève (FR).

(74) Mandataire : LAGET, Jean-Loup; Brema - Loyer, 161 rue de Courcelles, F-75017 Paris (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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : HEAT STERILISED INJECTABLE COMPOSITION OF HYALURONIC ACID OR ONE OF THE SALTS THEREOF, POLYOLS AND LIDOCAINE

(54) Titre : COMPOSITION INJECTABLE A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE OU L'UN DE SES SELS, DE POLYOLS ET DE LIDOCAÏNE, STERILISÉE A LA CHALEUR

(57) Abstract : The invention relates to an injectable aqueous composition of hyaluronic acid or one of the salts thereof, one or more polyol(s) and lidocaine. Said composition, used for cosmetic purposes or for therapeutic purposes, has improved viscoelastic rheological properties and long *in vivo* persistence. The polyol is chosen, for example, from glycerol, sorbitol, propylene glycol, mannitol, erythritol, xylitol, maltitol and lactitol. Said particular properties are obtained by heat sterilising the mixture.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition aqueuse injectable à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, d'un ou plusieurs polyol(s) et de lidocaïne. Cette composition, utilisée dans des buts esthétiques ou dans des buts thérapeutiques, présente des propriétés rhéologiques de viscoélasticité améliorées et une longue rémanence *in vivo*. Le polyol est choisi par exemple parmi le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le mannitol, l'érythritol, le xylitol, le maltitol et le lactitol. Ces propriétés particulières sont obtenues par stérilisation du mélange à la chaleur.



WO 2010/052430 A2

Composition injectable à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, de polvols et de lidocaïne, stérilisée à la chaleur

L'invention concerne une composition aqueuse injectable sous forme de gel
5 à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, d'un ou plusieurs polyol(s) et de lidocaïne, composition stérilisée à la chaleur présentant des propriétés rhéologiques de viscoélasticité améliorées et une longue rémanence in vivo, pour une utilisation dans des buts esthétiques ou dans des buts thérapeutiques.

10

Les gels injectables à base d'acide hyaluronique sont utilisés depuis de nombreuses années dans des buts esthétiques pour le comblement ou le remplacement de tissus biologiques (comblement des rides, remodelage du visage, augmentation du volume des lèvres, ...) ainsi que dans le traitement
15 de réhydratation de la peau par mésothérapie.

Les gels injectables à base d'acide hyaluronique sont également utilisés dans de nombreuses applications thérapeutiques. Par exemple,

- en rhumatologie, en tant qu'agent de remplacement, de supplément temporaire du liquide synovial,
- 20 - en urologie/gynécologie, en tant qu'agent permettant d'augmenter le volume du sphincter ou de l'urètre,
- en ophtalmologie, en tant qu'adjuvant à la chirurgie de la cataracte ou pour le traitement des glaucomes,
- en pharmaceutique, en tant que gel à libération de substances actives,
- 25 - en chirurgie, pour la reconstruction osseuse, l'augmentation du volume des cordes vocales ou la fabrication de tissus chirurgicaux.

De nombreux efforts ont été faits pour améliorer la stabilité physico-chimique des gels à base d'acide hyaluronique afin d'augmenter leur rémanence in

vivo (c'est-à-dire le temps de résidence du gel au niveau du site d'injection) et ainsi, augmenter la durée d'efficacité des traitements.

D'après l'art antérieur, l'augmentation de la rémanence des gels à base d'acide hyaluronique et donc de leur résistance aux différents facteurs de dégradation in vivo est essentiellement mise en œuvre par des techniques
5 de réticulation et/ou greffage de l'acide hyaluronique. Par exemple,

- WO 2005/01 2364 décrit des gels à base de polysaccharides, dont l'acide hyaluronique, réticulés et greffés, ayant une meilleure rémanence que les produits non réticulés et/ou non greffés.
- 10 - WO 2004/092222 décrit des gels à base de polysaccharides, dont l'acide hyaluronique, renfermant au moins un polysaccharide de faible masse moléculaire et au moins un polysaccharide de forte masse moléculaire, gels ayant une rémanence supérieure à celle de produits ne possédant pas de mélange de masses moléculaires.
- 15 - WO 2005/085329 décrit un procédé de fabrication permettant l'obtention de gels à base d'acide hyaluronique réticulé polydensifié, gels possédant une longue rémanence in vivo.
- WO 2000/0046252 décrit des gels à base d'acide hyaluronique à forte « biostabilité » possédant un haut degré de réticulation grâce à un procédé
20 de double réticulation de l'acide hyaluronique.

Les polyols appartiennent à une famille de molécules de formule chimique $C_xH_yO_z$ qui possèdent au moins deux groupements alcool. De par leur forte capacité à ajuster l'osmolarité, l'homme de l'art sait qu'il peut introduire des
25 polyols dans une formulation aqueuse injectable afin d'obtenir une composition iso-osmolaire.

La lidocaïne (ou chlorhydrate de lidocaïne) est un anesthésique local couramment utilisé dans les domaines esthétique et médical. Cette molécule est notamment utilisée depuis de nombreuses années dans des produits à
30 visée esthétique comme les produits de comblement des rides afin de limiter

la douleur au cours et après injection (cas du produit Zyderm® contenant du collagène et 0,3% de lidocaïne).

Dans l'art antérieur, sont décrits des gels à base d'acide hyaluronique pouvant contenir un polyol et/ou de la lidocaïne. Par exemple,

- 5 - WO 2007/077399 décrit des gels à base d'acide hyaluronique et d'un alcool biocompatible visqueux dont la stérilisation augmente la viscosité.
- WO 2004/032943 décrit des gels à base d'acide hyaluronique contenant des anesthésiques locaux dont la lidocaïne.
- WO 98/41 171 décrit une composition injectable sous forme de gel à base
10 d'acide hyaluronique, de mannitol et de lidocaïne.
- WO 2008/068297 décrit l'emploi d'un implant injectable par voie sous-cutanée ou intradermique sous forme d'hydrogel d'acide hyaluronique. Il divulgue également l'utilisation du mannitol comme agent anti-oxydant.
- European évaluation of a new hyaluronic acid filler incorporating lidocaine,
15 G. WAHL, *Journal of Cosmetic Dermatology*, Vol. 7, 6, novembre 2008, pages 298-303, décrit une formulation à usage dermatologique comprenant de l'acide hyaluronique et de la lidocaïne.

On a maintenant découvert que l'ajout d'un polyol et de lidocaïne dans un gel
20 à base d'acide hyaluronique, qu'il soit non réticulé ou réticulé, greffé ou non greffé, réticulé et greffé, suivi d'une stérilisation de cette formulation à la chaleur, permet (par rapport à un gel sans polyol et sans lidocaïne):

- une amélioration très importante des propriétés rhéologiques du gel
- une amélioration de la rémanence du gel en contrant les trois grands types
25 de dégradation d'un gel à base d'acide hyaluronique in vivo (dégradation enzymatique par les hyaluronidases, dégradation radicalaire, dégradation thermique à 37°C)
- une amélioration de la stabilité rhéologique du gel au cours du temps et donc une durée de péremption du produit pouvant être allongée

Il a en effet été montré que, de façon tout à fait surprenante, l'ajout d'un ou plusieurs polyol(s) et de lidocaïne dans un gel à base d'acide hyaluronique :

- ne modifie pas les propriétés rhéologiques du gel avant stérilisation à la chaleur

- modifie considérablement les propriétés rhéologiques du gel après stérilisation à la chaleur (par rapport à un gel sans polyol et sans lidocaïne)

En d'autres termes, avant stérilisation à la chaleur, les propriétés viscoélastiques d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne sont identiques à celles d'un gel à base d'acide hyaluronique sans polyol et sans lidocaïne.

Après stérilisation à la chaleur, les propriétés viscoélastiques d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne sont différentes de celles d'un gel à base d'acide hyaluronique sans polyol et sans lidocaïne. Le gel avec polyol et lidocaïne possède une plus forte élasticité (G' plus élevé) et un caractère viscoélastique plus élastique ($\text{Tan}\delta$ plus faible) par rapport à un gel sans polyol et sans lidocaïne.

La stérilisation à la chaleur modifie profondément la structure du gel et donc les propriétés viscoélastiques de celui-ci (diminution des paramètres rhéologiques G' et G'' / augmentation du paramètre $\text{Tan}\delta$). On constate que la présence d'un polyol et de la lidocaïne dans un gel à base d'acide hyaluronique modifie considérablement l'évolution des paramètres rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur (limitation de l'évolution des paramètres rhéologiques : diminution du G' et du G'' significativement moins forte / augmentation du $\text{Tan}\delta$ significativement moins forte).

En limitant la dégradation du gel à base d'acide hyaluronique lors de la stérilisation à la chaleur, la structure du gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne est différente de celle obtenue avec un gel à base d'acide hyaluronique sans polyol et sans lidocaïne. Cette structure possède notamment un caractère élastique renforcé (meilleure capacité du gel à créer du volume).

Cette meilleure résistance à la dégradation thermique confère notamment au gel une meilleure stabilité du produit à température ambiante au cours du temps. Ainsi, un produit fabriqué selon cette invention possédera une durée
5 de péremption qui pourra être allongée par rapport à un produit ne contenant pas de polyol et de lidocaïne.

Il a également été montré qu'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne possède une meilleure résistance aux trois facteurs de
10 dégradation d'un gel à base d'acide hyaluronique in vivo par rapport à un gel sans polyol et sans lidocaïne :

- meilleure résistance à la dégradation enzymatique
- meilleure résistance à la dégradation radicalaire
- meilleure résistance à la dégradation thermique

15 En particulier, l'amélioration de la résistance à la dégradation thermique et radicalaire est tout a fait remarquable.

Sans vouloir se lier à une explication théorique de l'effet du polyol et de la lidocaïne à rencontre des dégradations d'un gel à base d'acide hyaluronique,
20 on suppose que la lidocaïne accroît de façon considérable la capacité d'un polyol à protéger un gel à base d'acide hyaluronique.

D'autre part, le ou les polyol(s) incorporé(s) dans le gel à base d'acide hyaluronique peuvent migrer hors du gel.

25 Hors du gel, le ou les polyol(s) vont pouvoir diffuser dans les tissus et jouer un rôle important par exemple dans l'hydratation des tissus ou encore en intervenant dans des mécanismes cellulaires ou biochimiques.

Enfin, la présence de lidocaïne dans le gel présente un intérêt majeur pour l'amélioration du confort du patient au cours et après injection.

Par conséquent, la composition aqueuse injectable à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, d'un ou plusieurs polyol(s) et de lidocaïne selon l'invention présente les avantages suivants dans des buts esthétiques ou dans des buts thérapeutiques:

- 5 - meilleures propriétés rhéologiques de viscoélasticité du gel (notamment meilleure capacité à créer du volume) car significativement moins dégradé à la stérilisation
- plus grande rémanence du gel in vivo et donc un effet à plus long terme du traitement grâce à l'action du ou des polyol(s) et de la lidocaïne à rencontre
- 10 des trois principaux types de dégradation du gel in vivo
- meilleure stabilité rhéologique du gel au cours de sa durée de péremption
- action positive des polyols sur l'organisme (par exemple, hydratation des tissus)
- amélioration du confort du patient par l'effet anesthésiant de la lidocaïne au
- 15 cours et après injection.

L'invention fournit donc une composition injectable stérilisée à la chaleur comprenant un gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, un ou plusieurs polyol(s) et de la lidocaïne.

Cette composition est utilisée :

- 20 - dans des buts esthétiques pour le comblement des tissus biologiques ou pour la réhydratation de la peau par mésothérapie
- dans des buts thérapeutiques comme par exemple :
 - a) en rhumatologie, en tant qu'agent de remplacement, de supplément temporaire du liquide synovial,
 - 25 b) en urologie/gynécologie, en tant qu'agent permettant d'augmenter le volume du sphincter ou de l'urètre,
 - c) en ophtalmologie, en tant qu'adjuvant à la chirurgie de la cataracte ou pour le traitement des glaucomes,
 - d) en pharmaceutique, en tant que gel à libération de substances actives,

e) en chirurgie, pour la reconstruction osseuse, l'augmentation du volume des cordes vocales ou la fabrication de tissus chirurgicaux

Selon les modes de réalisation de l'invention, le gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est non réticulé ou réticulé.

5 Selon les modes de réalisation de l'invention, la concentration en acide hyaluronique ou l'un de ses sels est comprise entre 0,01 mg/ml et 100 mg/ml et la masse moléculaire de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est comprise entre 1000 Da et 10^6 Da.

10 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, la réticulation se fait par des molécules bi- ou poly-fonctionnelles choisies parmi les époxydes, les épihalohydrines et la divinylsulfone, sur de l'acide hyaluronique non réticulé ou déjà réticulé avec ou sans un ou plusieurs autres polysaccharides d'origine naturelle.

15 Les différents types de gels à base d'acide hyaluronique sont connus dans la technique, et les gels réticulés et greffés sont décrits par exemple dans WO 2005/01 2364.

20 Selon un mode particulier de l'invention, le gel peut également contenir d'autres polymères biocompatibles (comme des polysaccharides d'origine naturelle) et/ou d'autres substances actives ou non actives ayant un effet positif sur l'organisme ou sur le gel.

Selon la caractéristique de l'invention, ces gels contiennent un ou plusieurs polyol(s) choisis par exemple parmi le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'erythritol, le maltitol ou le lactitol.

25 Selon les modes de réalisation de l'invention, la concentration en polyol dans le gel est comprise entre 0,0001 et 500 mg/ml et plus particulièrement entre 0,0001 et 100 mg/ml.

Selon les modes de réalisation de l'invention, la concentration en lidocaïne dans le gel est comprise entre 0,0001 et 500 mg/ml et plus particulièrement entre 0,001 et 50 mg/ml.

Selon les modes de réalisation de l'invention, la stérilisation est effectuée à la chaleur sèche ou humide, préférentiellement à la chaleur humide. L'homme de l'art saura sélectionner un cycle de stérilisation à la chaleur (température et durée du cycle de stérilisation) approprié à la stérilisation de son produit. Par exemple, les cycles de stérilisation à la chaleur humide suivants peuvent être utilisés : 131°C, 1 min / 130°C, 3 min / 125°C, 7 min / 121 °C, 20 min / 121°C, 10 min / 100°C, 2h.

EXEMPLES :

10 Des exemples sont proposés afin d'illustrer l'invention mais ne sont nullement limitatifs de ladite invention. Les formulations préparées dans les exemples suivants sont des gels à base de hyaluronate de sodium (NaHA) réticulé avec ou sans polyol et lidocaïne dans une solution aqueuse tamponnée à pH=7.

15 La préparation des gels réticulés est effectuée selon les techniques bien connues par l'homme de l'art. Le hyaluronate de sodium utilisé pour fabriquer ces gels possède une masse moléculaire égale à $2.5 \cdot 10^6$ Da. Le réticulant utilisé est le butanediol diglycidyle éther (BDDE) et la définition du taux de réticulation utilisée est : masse (BDDE) / masse(NaHA sec).

20 L'incorporation du polyol dans le gel est effectuée en ajoutant la quantité nécessaire de polyol (% exprimé en masse) dans le gel et en mélangeant à la spatule pendant 10 minutes (pour 50g de gel final).

L'incorporation de la lidocaïne dans le gel est effectuée en ajoutant la quantité nécessaire de lidocaïne (% exprimé en masse) dans le gel et en mélangeant à la spatule pendant 10 minutes (pour 50g de gel final).

25 Afin d'avoir des conditions de fabrication strictement identiques pour les gels avec et sans polyol et lidocaïne, le gel réticulé sans polyol et sans lidocaïne est également mélangé à la spatule pendant 10 minutes (pour 50g de gel final).

30 Les gels préparés sont remplis en seringue verre puis stérilisés à la chaleur (121 °C, 10 min).

Le rhéomètre utilisé pour effectuer les caractérisations rhéologiques est un AR2000 (TA instruments) avec une géométrie plate de 40 mm, un entrefer de 1000 μm et une température d'analyse de 37°C.

- 5 Exemple 1 : Mise en évidence par la rhéologie de la différence de structure après stérilisation à la chaleur entre des gels à base d'acide hyaluronique avec et sans polyol/lidocaïne

Soit A, un gel à base de NaHA réticulé (Masse Molaire NaHA = $2,5 \times 10^6$ Da, concentration en NaHA = 22,5 mg/ml, Taux de réticulation = 9%). Le gel est
10 ensuite purifié par dialyse pendant 24 heures (cellulose régénérée, limite de séparation : Masse Molaire = 60kDa). 150g de gel purifié est mélangé 10 minutes à la spatule.

Le gel ainsi obtenu est divisé en trois fractions de masse égale (50g).

Soit B, la fraction n°1 . Dans cette fraction, on ajoute 1% de glycérol, 1,5% de
15 sorbitol et 0.3% de lidocaïne. Le gel est mélangé à la spatule pendant 10 minutes.

Soit C, la fraction n° 2. Dans cette fraction, on ajoute 1% de glycérol et 1,5% de sorbitol. Le gel est mélangé à la spatule pendant 10 minutes.

Soit D, la fraction n°3. On ajoute une solution de NaCl de concentration
20 adaptée afin d'avoir une concentration en acide hyaluronique et une osmolarité équivalentes à celles des gels B et C. Le gel est mélangé à la spatule pendant 10 minutes.

Soient B, C et D, les gels issus des fractions B, C et D respectivement.

Les gels ainsi obtenus ont un pH proche de 7,00, une osmolarité proche de
25 300 mOsm/kg et une concentration en acide hyaluronique équivalente.

Une mesure de rhéologie (balayage en fréquence - 0.01 à 100 Hz) est effectuée pour chacun des gels B, C et D avant stérilisation.

Une comparaison des valeurs de G' (= module élastique), G'' (= module visqueux) et $\text{Tan}\delta = G''/G'$ est effectuée à 1Hz.

Formulation	G'(1 Hz) (Pa)	G''(1Hz) (Pa)	Tan δ (1 Hz)
Gel B (avant stérilisation)	316	94	0,297
Gel C (avant stérilisation)	314	93	0,296
Gel D (avant stérilisation)	318	94	0,296

On ne constate pas de différences rhéologiques, donc de différence de structure entre les trois gels B, C et D avant stérilisation.

- 5 Les gels B, C et D sont remplis en seringue verre 1ml puis stérilisés à la chaleur humide à 121°C pendant 10 minutes.

Une mesure de rhéologie (balayage en fréquence - 0.01 à 100 Hz) est effectuée pour chacun des gels B, C et D après stérilisation.

- 10 Une comparaison des valeurs de G' (= module élastique), G'' (= module visqueux) et Tan δ =G''/G' est effectuée à 1Hz.

Formulation	G'(1Hz) (Pa)	G''(1Hz) (Pa)	Tan δ (1 Hz)
Gel B (après stérilisation) Selon l'invention	128	62	0,484
Gel C (après stérilisation)	91	47	0,516
Gel D (après stérilisation)	75	50	0,667

On constate des différences rhéologiques importantes, donc des différences importantes de structure entre les trois gels B, C et D après stérilisation à la chaleur.

- 15 Après stérilisation à la chaleur, le gel selon l'invention (= gel B) présente une élasticité (G' plus élevé) et un caractère élastique (Tan δ plus faible) significativement plus important que le gel sans polyol et sans lidocaïne (= gel D).

La présence des polyols et de la lidocaïne a permis de fortement limiter la dégradation thermique du gel à base d'acide hyaluronique au cours de la stérilisation à la chaleur.

Formulation	Variation G'(1Hz) avant/après stérilisation
Gel B Selon l'invention	- 59%
Gel C	- 71%
Gel D	- 76%

- 5 Exemple 2 : Mise en évidence de la meilleure résistance à la dégradation enzymatique d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne.

La résistance à la dégradation enzymatique du gel B selon l'invention (voir exemple 1) est comparée à celle du gel D (voir exemple 1).

- 10 Le test de dégradation est effectué à l'aide d'un rhéomètre AR2000 (TA instruments) avec une géométrie plate de 40 mm et un entrefer de 1000 μm .

- Le test de dégradation est effectué en ajoutant une solution de hyaluronidases dans le gel à tester, en homogénéisant à la spatule pendant 1 minute, en se plaçant à la température de 37°C et en imposant une
15 déformation de 0,3%. La valeur du paramètre G' à 1Hz est mesurée à t=5 min et t=40 min.

Formulation	G'(1Hz) (Pa)	G'(1Hz) (Pa)	$\Delta G'(1 \text{ Hz})$
	A t = 5 min	A t = 40 min	
Gel B (stérile) Selon l'invention	115	52	- 55%
Gel D (stérile)	60	24	- 60%

On constate que le gel selon l'invention a une meilleure résistance à la dégradation enzymatique.

Exemple 3 : Mise en évidence de la meilleure résistance à la dégradation radicalaire d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne.

La résistance à la dégradation radicalaire du gel B selon l'invention (voir exemple 1), du gel C (voir exemple 1) et du gel D (voir exemple 1) est comparée.

Le test de dégradation est effectué à l'aide d'un rhéomètre AR2000 (TA instruments) avec une géométrie plate de 40 mm et un entrefer de 1000 μm .

Le test de dégradation est effectué en ajoutant un oxydant dans le gel à tester, en homogénéisant à la spatule pendant 1 minute, en se plaçant à la température de 37°C et en imposant une déformation de 0,3%. La valeur du paramètre G' à 1Hz est mesurée à $t=5$ min et $t=40$ min.

Formulation	$G'(1\text{Hz})$ (Pa)	$G'(1\text{Hz})$ (Pa)	$\Delta G'(1\text{ Hz})$
	A $t = 5$ min	A $t = 40$ min	
Gel B (stérile) Selon l'invention	122	98	- 20%
Gel C (stérile)	80	38	- 53%
Gel D (stérile)	58	20	- 66%

On constate que le gel selon l'invention possède une bien meilleure résistance à la dégradation radicalaire.

20

Exemple 4 : Mise en évidence de la meilleure résistance à la dégradation thermique d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne

La résistance à la dégradation thermique du gel B selon l'invention (voir exemple 1) et du gel D (voir exemple 1) est comparée.

Le test de dégradation thermique est effectué en introduisant le gel à tester dans une étuve à 80°C pendant 8 jours et en mesurant la valeur du paramètre $G'(1 \text{ Hz})$ à $t=0$ et à $t=8$ jours.

Formulation	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) A $t = 0$	$G'(1\text{Hz})$ (Pa) A $t = 8$ jours	$\Delta G'(1 \text{ Hz})$
Gel B (stérile) Selon l'invention	128	66	- 48%
Gel D (stérile)	75	29	- 61%

On constate que le gel selon l'invention a une meilleure résistance à la dégradation thermique.

10

Exemple_5 : Mise en évidence de la meilleure stabilité rhéologique à température ambiante au cours du temps d'un gel à base d'acide hyaluronique avec polyol et lidocaïne

Le gel B selon l'invention (voir exemple 1) et le gel D (voir exemple D) ont été stockés 8 mois à température ambiante (25°C).

La valeur du paramètre $G'(1 \text{ Hz})$ a été mesurée à $t=0$, $t=4$ mois et $t=8$ mois.

20

Formulation	Gel B (stérile) Selon l'invention	Gel D (stérile)
G'(1Hz) (Pa) A t = 0	128	75
G'(1Hz) (Pa) A t = 4 mois	126	68
G'(1Hz) (Pa) A t = 8 mois	120	66
$\Delta G'(1 \text{ Hz})$ (0 – 8 mois)	- 6%	-12%

On constate que le gel selon l'invention a une meilleure stabilité rhéologique à température ambiante au cours du temps.

REVENDEICATIONS

1. Composition aqueuse injectable sous forme de gel, utilisée dans des buts esthétiques ou dans des buts thérapeutiques, à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels, d'un ou plusieurs polyol(s) et de lidocaïne, ayant subi une stérilisation à la chaleur qui a pour effets une amélioration des propriétés rhéologiques de viscoélasticité et une amélioration de la rémanence in vivo.

2. Composition aqueuse injectable selon la revendication 1, caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée à la chaleur humide.

3. Composition aqueuse injectable selon la revendication 1, caractérisée en ce que la concentration en acide hyaluronique ou l'un de ses sels est comprise entre 0,01 mg/ml et 100 mg/ml, et la masse moléculaire de l'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est comprise entre 1000 Da et 10x10⁶ Da.

4. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la concentration en polyol est comprise entre 0,0001 et 100 mg/ml.

5. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la concentration en lidocaïne est comprise entre 0.0001 et 50 mg/ml.

6. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est non réticulé.

7. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est réticulé.

8. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est réticulé avec ou sans un ou plusieurs autres polysaccharides d'origine naturelle.

9. Composition aqueuse injectable selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que le gel à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels est réticulé par des molécules bi- ou poly-fonctionnelles choisies parmi les époxydes, les épihalohydrines et la divinylsulfone.

5 10. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que le polyol est choisi par exemple parmi le glycérol, le sorbitol, le mannitol, le propylène glycol, l'érythritol, le xylitol, le maltitol et le lactitol.

10 11. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisée pour le comblement ou le remplacement de tissus biologiques.

12. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisée pour le comblement des rides, le remodelage du visage ou l'augmentation du volume des lèvres.

15 13. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisée dans le traitement de réhydratation de la peau par mésothérapie.

20 14. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisée pour séparer, remplacer ou combler un tissu biologique ou augmenter le volume dudit tissu.

15. Composition aqueuse injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisée en :

- en rhumatologie, en tant qu'agent de remplacement, de supplément temporaire du liquide synovial ;

25 - en urologie/gynécologie, en tant qu'agent permettant d'augmenter le volume du sphincter ou de l'urètre ;

- en ophtalmologie, en tant qu'adjuvant à la chirurgie de la cataracte ou pour le traitement des glaucomes ;

30 - en pharmaceutique, en tant que gel à libération de substances actives ;

- en chirurgie, pour la reconstruction osseuse, l'augmentation du volume des cordes vocales ou la fabrication de tissus chirurgicaux.

5

10

15

20

25