



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014031412-8 B1



(22) Data do Depósito: 14/06/2013

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: C08B 37/08; C08L 5/08; A61K 8/73; A61K 31/728; A61K 47/36; (...).

(30) Prioridade Unionista: 04/07/2012 EP 12004962.2; 15/06/2012 US 61/660,269; 26/02/2013 EP 13000961.6.

(73) Titular(es): MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA.

(72) Inventor(es): HEIKO BARG; JOSEF FRIEDRICH; WOLFGANG LIEBETRAU; ROBERT G. VOIGTS; TIM STEPHEN LIGMAN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013001782 de 14/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/185934 de 19/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/12/2014

(57) Resumo: MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO E SEU USO, E KIT A invenção refere-se a um método de preparação de uma composição, compreendendo a composição um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, que compreende pelo menos, as etapas (i) a (iv): (i) reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água; (ii) subsequente reticulação na etapa (i), que encerra a reticulação; (iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero; (iv) submeter o produto obtido na etapa (iii) para diálise.

MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO**CAMPO DA INVENÇÃO**

[0001] A invenção refere-se a um método de preparação de uma composição, tal como um gel, com base em um polissacarídeo, tal como o ácido hialurônico, para a composição, tais como, para um kit que compreende uma seringa e a composição, e a utilização da composição como um material de enchimento dermatológico.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] É conhecida a utilização de géis, tais como hidrogéis com base em polissacarídeos e água como enchimentos dermatológicos. Tais géis são geralmente preparados por métodos que compreendem a ligação química cruzada dos respectivos polissacarídeos num meio aquoso. Polissacarídeos adequados são por exemplo à base de ácido hialurônico, uma vez que está presente em composições idênticas ou similares em cada organismo vivo. Por exemplo, o ácido hialurônico é um componente importante da pele, onde está envolvido na reparação de tecidos. Por isso, dá um mínimo de efeitos secundários e permite a aplicação segura.

[0003] EP 1 818 344 refere-se a um processo para a preparação de um gel de ácido hialurônico reticulado, que compreende a agitação e mistura de uma mistura contendo 10% p/v ou mais de ácido hialurônico, um agente de ligação cruzada, e água, sob condições ácidas ou alcalinas.

[0004] EP 2 054 039 (WO 2008/018796) refere-se a uma composição viscoelástica de hidrogel que compreende primeiro micropartículas e segundo micropartículas capazes de interagir umas com as outras através de interações estereocomplexas, em

que as referidas primeiras micropartículas compreendem um primeiro polímero hidrofílico de ligação cruzada, as referidas primeiras micropartículas compreendendo enxertos externos dos primeiros oligômeros ou co-oligômeros que compreendem uma primeira região quiral, a referida primeira região quiral que compreende primeiros monômeros quirais, e em que as referidas segundas micropartículas compreendem um segundo polímero reticulado hidrofílico, as referidas segundas micropartículas compreendendo enxertos externos dos segundos oligômeros ou co-oligômeros que compreendem uma segunda região quiral, a referida segunda região quiral compreendendo segundos monômeros quirais, os ditos segundos monômeros quirais tendo quiralidade que é oposta à quiralidade dos referidos primeiros monômeros quirais, em que a referida primeira região quiral e a referida segunda região quiral interage uma com a outra de forma não covalente. O polímero hidrofílico pode ser o ácido hialurônico.

[0005] EP 2 178 923 (WO 2009/018076) refere-se a um processo para a preparação de ácido hialurônico reticulado, o referido processo compreendendo o contato de ácido hialurônico com um agente de reticulação com base em polietileno glicol.

[0006] O documento WO 2011/119468 refere-se a um hidrogel para aumento do tecido mole que compreende um polímero biocompatível reticulado tendo zero de comprimento de porções reticuladas e opcionalmente pelo menos um outro ingrediente ativo incorporado no referido polímero biocompatível reticulado.

[0007] EP 2 152 329 (WO 2008/068297) refere-se a um implante que pode ser injetado por via subcutânea ou por via intradérmica na forma de um hidrogel de fase única compreendendo um composto

de gel de ácido hialurônico reticulado e de um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

[0008] EP 2 170 961 (WO 2009/021526) refere-se a uma dispersão de ácido hialurônico para utilização em medicina estética e ortopedia, em que a fase dispersa compreende partículas feitas de ácido hialurônico reticulado, e a fase contínua compreende substancialmente ácido hialurônico linear.

[0009] EP 1 699 500 (WO 2005/067994) refere-se a uma composição que compreende partículas de gel de ácido hialurônico reticulado, hidratadas, ácido hialurônico insolúvel em água. A composição pode ser usada para aumentar o tecido num sujeito que esteja em necessidade de aumento de tecidos, a um método de estabilização de HA reticulado incluindo hidratação insolúvel em água, HA reticulado desidratado com uma solução aquosa fisiologicamente compatível, que inclui um anestésico local, em que o valor do módulo de armazenamento G' para a composição estabilizada é pelo menos cerca de 110% do valor de G' para uma composição não-estabilizada, e para a composição de HA estabilizada.

[00010] O documento WO 2010/015900 refere-se a agentes de enchimento de tecido mole, por exemplo, da derme e agentes de enchimento subdérmico, à base de ácidos hialurônicos e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que as composições à base de ácido hialurônico podem incluir uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente anestésico, por exemplo, lidocaína. As composições à base de ácido hialurônico, incluindo lidocaína, tem uma estabilidade melhorada, em relação às composições convencionais, incluindo lidocaína, por exemplo, quando sujeitas às técnicas de esterilização ou quando

armazenadas por longos períodos de tempo. Métodos e processos para a preparação dessas composições à base de ácido hialurônico também são fornecidos.

[00011] FR 2 919 999 refere-se a uma composição farmacêutica ou composição cosmética, que compreende um ácido hialurônico e um cátion bivalente. A composição pode ser utilizada para o tratamento de rugas.

[00012] EP 2 254 584 (WO 2009/098127) refere-se a produtos injetáveis biocompatíveis capazes de liberar zinco e/ou pelo menos um sal de sacarídeo sob a forma de zinco, a composições que contêm os referidos produtos, e ao seu uso, em particular, para o enchimento ou para aumentar o volume dos tecidos biológicos ou para substituir ou complementar um fluido biológico.

[00013] EP 2 155 212 (WO 2008/139122) refere-se à associação de ácido hialurônico e, pelo menos, um inibidor da degradação do ácido hialurônico, o qual se destina, em particular, para uso em dermatologia humana e cirurgia plástica.

[00014] EP 0 839 159 B1 divulga um processo para a preparação de uma composição de gel de polissacarídeo biocompatível reticulado. O processo compreende a reticulação de um polissacarídeo na presença de agentes de reticulação polifuncionais, em que um gel viscoelástico é formado.

[00015] EP 1 711 552 B1 refere-se a um método para a produção de um gel biocompatível reticulado que compreende as etapas de reticulação de um polímero biocompatível, diluindo o polímero reticulado com o polímero não reticulado, e que encerra a reação de reticulação.

[00016] EP 0 466 300 B1 refere-se a um método de obtenção de uma pasta de gel viscoelástico biocompatível, compreendendo o método a mistura de um gel biocompatível, que compreende ácido hialurônico reticulado, com um segundo polímero, que pode ser, por exemplo, ácido hialurônico, de modo a formar uma segunda fase mistura, e para o gel, como tal.

OBJETOS DA INVENÇÃO

[00017] Um objeto da invenção é proporcionar um processo para a preparação de uma composição, tal como um gel, com base em um polissacarídeo, que pode ser usado como um enchimento dermatológico, em que a composição deve ter uma excelente estabilidade, isto é, não muda as suas propriedades, em particular as suas propriedades viscoelásticas, após a aplicação, e que pode ser ajustado em uma forma *tailor-made* às exigências dermatológicas. Além disso, o gel deve ter uma excelente compatibilidade com o tecido da pele.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00018] Este objeto é conseguido com um método de preparação de uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo; e com a composição preparada de acordo com o referido método.

[00019] Especificamente, de acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero

reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, o método compreendendo pelo menos as etapas (i) a (iv):

- (i) reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água;
- (ii) subsequente ligação cruzada na etapa (i), que encerra a reticulação;
- (iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero;
- (iv) submeter o produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) para diálise.

[00020] Numa forma de realização, a presença do segundo polímero é obrigatória. Nesta forma de realização, o método exige a mistura do produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero de acordo com a etapa (iii).

[00021] Numa forma de realização, a presença do segundo polímero não é necessária. Nesta forma de realização, o método não exige a mistura do produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero de acordo com a etapa (iii).

[00022] Numa forma de realização, o primeiro e o segundo polímero podem ser os mesmos.

[00023] Numa forma de realização, o primeiro e o segundo polímero podem ser diferentes uns dos outros.

[00024] Numa forma de realização, o primeiro polímero é reticulado e o segundo polímero é não reticulado.

[00025] Numa forma de realização, o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um ácido hialurônico e seu sal.

[00026] Numa forma de realização, o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um ácido hialurônico ou seu sal.

[00027] Numa forma de realização, o sal de ácido hialurônico é um sal de sódio.

[00028] Numa forma de realização, o primeiro polímero utilizado na etapa (i) tem um peso molecular Mw de 1,5 MDa para menos de 3,5 MDa, ou a partir de 2,0 MDa para menos de 3,5 MDa, ou a partir de 2,5 MDa para menos do que 3,0 MDa.

[00029] Numa forma de realização, o segundo polímero utilizado na etapa (iii) tem um peso molecular de pelo menos 3,0 MDa, ou, pelo menos, 3,5 MDa.

[00030] Numa forma de realização, o peso do segundo polímero com base no peso do primeiro polímero é menos do que 5%, ou menos do que 4%, por exemplo, está na gama de 0,01 a 5%, ou está na gama de 0,1 a 4%, ou está na gama de 0,1 a 2,5%, ou 0,2 a 2,0%, ou 0,5 a 1,5%.

[00031] Numa forma de realização, o método compreende após a etapa (iv) uma etapa (v):

(v) misturar um anestésico ou anti-arrítmico, tais como lidocaína, ou cloridrato de lidocaína, ou cloridrato mono-hidratado de lidocaína, ou tetracaína, ao produto obtido na etapa (iv).

[00032] Numa forma de realização, o método compreende após a etapa (iv), ou após a etapa (v), mais uma etapa (vi):

(vi) enchimento do produto obtido na etapa (iv) ou da etapa (v) em uma seringa e esterilizá-la.

[00033] Numa concretização, a mistura da etapa (i) compreende ainda um tampão fosfato alcalino.

[00034] Numa forma de realização, o referido segundo polímero é fornecido na etapa (iii) na forma de uma mistura com um tampão de fosfato.

[00035] Em uma concretização, o referido anestésico ou antiarrítmico, tais como lidocaína ou tetracaína, fornecido na etapa (v), é fornecido sob a forma de uma mistura com um tampão de fosfato.

[00036] Numa forma de realização, a temperatura de reação na etapa (i) é de 0 a 40° C, por exemplo, de 15 a 40° C; ou de 25 a 35° C, ou de 25 a 30° C; ou de 30 a 35° C.

[00037] Numa forma de realização, a temperatura de reação na etapa (ii) é de 0 a 30° C, por exemplo, de 0 a 10° C; ou de 3 a 7° C.

[00038] Numa forma de realização, a temperatura de reação na etapa (iii) é de 0 a 30 ° C, por exemplo, de 0 a 10 ° C; ou de 3 a 7 ° C.

[00039] Numa forma de realização, a temperatura de reação na etapa (iv) é de 0 a 30 ° C, por exemplo, de 0 a 10 ° C; ou de 3 a 7 ° C.

[00040] Numa forma de realização, na etapa (i), um éter diglicidílico é utilizado como agente de reticulação.

[00041] Numa forma de realização, na etapa (i), éter diglicidílico de 1,4-butanodiol (BDDE) é utilizado como agente de reticulação.

[00042] Numa forma de realização, a etapa (ii) compreende a etapa (ii.1):

(ii.1) submeter o produto obtido na etapa (i) a um ácido.

[00043] Numa forma de realização, a etapa (ii) compreende as etapas de (ii.1) e (ii.2):

(ii.1) submeter o produto obtido na etapa (i) a um ácido;

(ii.2) a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1); ou

a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira; ou

a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira com um tamanho de malha na faixa de 500-600 μm .

[00044] Numa forma de realização, a referida etapa de diálise de acordo com a etapa (iv) compreende ainda as etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) a extrusão do produto obtido na etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, em que o tamanho de malha da segunda peneira é menor do que o tamanho da malha da primeira peneira; ou

a extrusão do produto obtido na etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o produto extrudido

a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da segunda peneira através de uma terceira peneira, caracterizado por o tamanho da malha da segunda peneira ser menor do que o tamanho da malha da primeira peneira, e o tamanho da malha da terceira peneira ser menor do que o tamanho de malha da segunda peneira;

(iv.2) enchimento do produto obtido na etapa (iv.1) numa membrana de diálise;

(iv.3) submetendo a membrana cheia obtida na etapa (iv.2) a uma solução de diálise.

[00045] Numa forma de realização, a referida etapa de diálise de acordo com a etapa (iv) compreende ainda as etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) a extrusão do produto obtido na etapa (iii) através de uma primeira peneira com um tamanho de malha na faixa de 325-425 μ m; e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, possuindo um tamanho de malha na faixa de 175-225 μ m; e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da segunda peneira, através de uma terceira peneira com um tamanho de malha na faixa de 110 a 170 μ m;

- (iv.2) enchimento do produto obtido na etapa (iv.1) numa membrana de diálise que tem uma redução de peso molecular no intervalo de 12.000 a 14.000 Da;
- (iv.3) submetendo a membrana cheia obtida na etapa (iv.2) a uma solução de diálise.

[00046] Qualquer forma de realização das formas de realização descritas acima pode ser combinada com, pelo menos, uma forma de realização adicional selecionada de entre as formas de realização acima.

[00047] De acordo com um segundo aspecto, a invenção refere-se a uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo que pode ser obtido pelo método de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas.

[00048] De acordo com um terceiro aspecto, a invenção refere-se a um kit, o kit compreende uma seringa e a composição de acordo com o segundo aspecto, ou a composição preparada de acordo com o método de acordo com o primeiro aspecto.

[00049] De acordo com um quarto aspecto, a invenção relaciona-se com a utilização da composição de acordo com o segundo aspecto, ou para o uso da composição preparada de acordo com o primeiro aspecto, em uma aplicação cosmética.

[00050] Numa forma de realização, a composição é utilizada como um agente de enchimento dermatológico.

[00051] De acordo com um quinto aspecto, a invenção refere-se a uma composição tal como um gel de acordo com o segundo aspecto para uso como um medicamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00052] De acordo com o primeiro aspecto, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição que compreende um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, o método compreendendo pelo menos as etapas (i) a (iv):

(i) reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água;

(ii) para a subsequente reticulação na etapa (i), que encerra a reticulação;

(iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero;

(iv) submeter o produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) para diálise.

[00053] O termo "composição" tal como utilizado no presente relatório descritivo abrange um produto compreendendo o primeiro polímero reticulado, opcionalmente, o segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água.

[00054] Numa forma de realização, a composição é um gel tal como um hidrogel. O termo "gel" tal como aqui utilizado abrange um produto que tem propriedades viscosas e elásticas. Assim, o termo abrange um produto viscoelástico. Na ciência popular, um gel, por vezes, é caracterizado como um material gelatinoso. As propriedades viscoelásticas de um gel podem ser determinadas através da determinação do módulo de perda e o módulo de armazenamento do gel.

[00055] A razão entre o módulo de perda G'' e o módulo de armazenamento G' pode ser expressa pelo fator de perda $\tan\delta = G''/G'$. Quanto maior for o fator de perda, maiores as propriedades de fluxo do produto com abordagem newtoniana. A viscosidade do produto pode ser expressa em termos de η^* . Os métodos adequados para a determinação de $\tan\delta$ e η^* são conhecidos na arte.

[00056] A composição ou a composição, tal como o gel de acordo com a invenção, obrigatoriamente, requer a utilização de um polissacarídeo como o primeiro, e se um segundo polímero também for usado a utilização de um polissacarídeo como o segundo polímero, no método da invenção.

[00057] O termo "polissacarídeo", tal como aqui utilizado, engloba uma molécula de carboidrato consistindo ou compreendendo unidades monoméricas repetidas unidas entre si por ligações glicosídicas. Em geral, o polissacarídeo contém mais de 10 unidades de monossacarídeos. Os exemplos de um polissacarídeo são polissacarídeos, tais como amido, glicogênios, celulose, quitina, ou ácido hialurônico, ou suas misturas.

[00058] Numa forma de realização preferida, o polissacarídeo é um ácido hialurônico. O ácido hialurônico pode ser fornecido

sob a forma de um de seus sais tal como o sal de sódio. É também possível proporcionar uma mistura do ácido e de um sal tal como o sal de sódio.

[00059] Assim, o termo "ácido hialurônico" tal como aqui usado é sinônimo usado para termos tal como "hialuronano" ou "hialuronato". No que se segue, o ácido hialurônico pode ser abreviado com o termo "HA".

[00060] HA é um polímero não reticulado de dissacarídeos. Ele pode ter até 25.000 unidades de dissacarídeo de comprimento. O peso molecular do HA pode variar de 5.000 a 20.000.000 Da.

[00061] HA tem um significado bem reconhecido na arte. Ele está comercialmente disponível em diferentes graus possuindo pesos moleculares (Mw) e/ou diferentes distribuições de pesos moleculares. Encontra-se disponível na forma não reticulada tal como é usado como material de partida na etapa (i) do método de acordo com a invenção.

A etapa (i)

[00062] A etapa (i) requer a reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água.

[00063] O termo "reticulação" tal como aqui utilizado, engloba a ligação de pelo menos duas cadeias diferentes de polímero de polissacarídeo por meio de uma ligação química ou ligações químicas. Como consequência, o peso molecular do primeiro polímero é aumentado, e assim a viscosidade e/ou elasticidade.

[00064] Numa concretização, a reticulação é realizada por meio de um agente de reticulação.

[00065] Reticulador adequado para polissacarídeos de reticulação, tais como os ácidos hialurônicos são conhecidos na arte.

[00066] Numa forma de realização, um agente de reticulação com base numa estrutura-epóxido pode ser utilizado no método de acordo com a invenção.

[00067] Numa forma de realização, um diglicidiléter é utilizado para a reticulação.

[00068] Numa forma de realização, o diglicidiléter de 1,4-butanodiol (BDDE) é utilizado para a reticulação. Este composto está disponível comercialmente.

[00069] Numa forma de realização, o agente de reticulação é utilizado numa quantidade de 5 a 15% (volume de agente de reticulação / peso de ácido hialurônico), tal como 6 a 14% (v / p), ou de 7 a 12% (v / p).

[00070] Vantajosamente, a temperatura na reação de reticulação de acordo com a etapa (i) é controlada.

[00071] Numa concretização, a reticulação de acordo com a etapa (i) é efetuada numa gama de temperaturas entre 0 e 40 ° C.

[00072] Numa outra forma de realização, a temperatura na etapa (i) é controlada de tal modo que ela prossegue numa gama de temperaturas entre 15 e 40 ° C.

[00073] Numa forma de realização, a temperatura na etapa (i) é de 25 a 35 ° C.

[00074] Numa forma de realização, a temperatura na etapa (i) é controlada de tal modo que os rendimentos de reticulação estão em uma gama de temperatura de 25 a 30 ° C.

[00075] Numa outra forma de realização, a temperatura na etapa (i) é controlada de tal modo que os rendimentos de reticulação estão em uma faixa de temperatura de 30 a 35 ° C, ou acima de 30 ° C a 35 ° C.

[00076] Tais temperaturas ou gamas de temperatura podem garantir uma reticulação muito homogênea evitando partículas não homogêneas, tanto quanto possível. Além disso, numa forma de realização, o controle da temperatura permite o ajustamento feito à medida das propriedades viscoelásticas da composição de acordo com a invenção.

[00077] Numa forma de realização, se a reticulação de acordo com a etapa (i) é realizada a uma temperatura mais elevada, por exemplo, numa gama de temperatura acima de 30 a 35° C, as propriedades viscoelásticas da composição resultante como um gel são mais intensas em relação a composição, em que a reticulação foi realizada a uma temperatura inferior, por exemplo, a uma temperatura de 25° C a 30° C. Tais diferenças podem ser caracterizadas através da determinação do módulo de armazenamento e módulo de perdas da composição de acordo com métodos conhecidos na arte. Por conseguinte, numa forma de realização, a seleção adequada da temperatura de reação na etapa (i), permite a preparação de composições, tais como géis que têm diferentes propriedades viscoelásticas.

[00078] O termo "mistura", tal como aqui utilizado, engloba uma combinação de duas ou mais substâncias, que são misturadas mas não quimicamente ligadas uma a outra. Assim, o termo "mistura" refere-se a uma combinação física do primeiro polímero, que é um polissacarídeo, e água. A mistura pode ser

fornecida sob a forma de uma solução, ou uma suspensão, ou um colóide.

[00079] O primeiro polímero, ou seja, o primeiro polissacarídeo, isto é, HA, em geral, tem um peso molecular Mw na gama de 1,0 a 4,0 MDa, ou a partir de 1,5 MDa para menos de 3,5 MDa, ou a partir de 2,0 MDa para menos de 3,5 MDa. Estes intervalos de peso molecular Mw relacionam-se com intervalos antes da reticulação, respectivamente.

[00080] Numa forma de realização, o primeiro polissacarídeo tem um peso molecular Mw de 2,5 MDa para menos do que 3,0 MDa, novamente antes da reticulação.

[00081] A água pode ser fornecida sob a forma de tubo de água, água destilada, ou água deionizada.

[00082] Numa forma de realização, a mistura utilizada na etapa (i) compreende adicionalmente uma solução tampão.

[00083] Numa forma de realização, a solução tampão é uma solução tampão de fosfato.

[00084] Numa forma de realização, a referida solução tampão de fosfato é feita a partir de cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água.

[00085] Numa forma de realização, o tampão é um tampão alcalino.

[00086] Numa forma de realização, o pH do tampão é 6,8 a 7,6, ou 7,0 a 7,4 ou 7,1 a 7,3.

[00087] Numa forma de realização, o pH da composição final preparada de acordo com o método da invenção é ajustado para um intervalo de 6,5 a 7,5, tal como 6,7 a 7,2, ou 6,8 a 7,1 ou 6,8 a 6,9. Tal pH pode apoiar a compatibilidade da composição com o

tecido da pele. Para o ajuste do referido pH, numa forma de realização, o referido tampão é utilizado.

[00088] Numa forma de realização, a etapa (i) pode ser efetuada por mistura do primeiro polímero, a água, o agente de reticulação, e, opcionalmente, uma solução tampão, e a agitação da mistura durante um tempo pré-determinado, em que a temperatura é controlada para não ultrapassar o setpoint pré-determinado.

Etapa (ii)

[00089] A etapa (ii) requer a terminação da reticulação efetuada na etapa (i).

[00090] A terminação da reação de reticulação de acordo com a etapa (ii) é necessária uma vez que mandatoriamente outra forma de composição ou géis podem ser obtidos com uma viscosidade ou uma viscosidade e elasticidade demasiada elevada para permitir a utilização como material de enchimento dermatológico apropriado, respectivamente, a viscosidade ou as propriedades viscoelásticas da composição ou geis não são constantes, desde que o gel contenha compostos que possam afetar a reticulação, tais como o agente de reticulação utilizados na etapa (i).

[00091] Basicamente, cada composto é capaz de reagir com o agente de reticulação e, assim, a desativação pode ser utilizada para terminar a reação de reticulação.

[00092] Uma vez que, numa forma de realização, agentes de reticulação do tipo epóxido são utilizados na etapa (i), na conclusão de que a reticulação pode ser efetuada por meio da adição de compostos, que clivam a porção epóxido de tal forma que a reticulação com grupos adequados no polissacarídeo não mais ocorram.

[00093] Numa forma de realização, a clivagem do epóxido e, assim, a terminação da reticulação na etapa (i) pode ser efetuada por um ácido. Os ácidos orgânicos bem como ácidos inorgânicos podem ser usados para terminação de reticulação.

[00094] Numa forma de realização, um ácido inorgânico tal como o ácido clorídrico é utilizado.

[00095] O composto utilizado para a terminação da reação de reticulação pode ser aplicado numa solução tampão, por exemplo, em solução tampão tal como utilizada na etapa (i).

[00096] Tal solução pode ser denominada como "solução de parada". Deste modo, a cessação de acordo com a etapa (ii) pode ser efetuada por arrefecimento rápido da mistura reticulada obtido de acordo com a etapa (i).

[00097] Numa forma de realização, a terminação de reticulação de acordo com a etapa (ii) é efetuada numa gama de temperatura de 0 ° C a 30 ° C.

[00098] Numa outra forma de realização, a temperatura na etapa (ii) é controlada de tal modo que não exceda uma temperatura de 20 ° C ou 15 ° C.

[00099] Numa forma de realização, a temperatura na etapa (ii) é de 0 a 10 ° C, ou de 3 a 7 ° C, por exemplo, 5 ° C.

[000100] A terminação de acordo com a etapa (ii) pode ser efetuada por adição do composto utilizado para a terminação para a mistura de acordo com a etapa (i), e, por exemplo, agitando-o durante um tempo predeterminado.

[000101] A terminação da reação de reticulação é crucial para o processo de acordo com a invenção, uma vez que a composição assim obtida ou gel tem uma excelente estabilidade, isto é, não altera as suas propriedades, em particular a sua viscosidade ou

as suas propriedades viscoelásticas, após a aplicação, por exemplo, depois de utilizar como material de enchimento dermatológico no tecido da pele.

[000102] Numa forma de realização, terminação pode ainda ser apoiada por extrusão na etapa (ii) o produto reticulado obtido na etapa (i), por exemplo, a extrusão do produto através de uma peneira. Sem estar limitado pela teoria, acredita-se que as forças de cisalhamento elevadas sejam aplicadas durante a extrusão para fornecer uma instalação de mistura do agente de reticulação e o composto utilizado para a terminação da reação de reticulação na composição ou gel. Como consequência, o agente de ligação cruzada é completamente ou quase completamente inativado, impedindo, assim, ainda mais a reticulação e, portanto, aumento adicional indesejado de peso molecular e de viscosidade e / ou elasticidade.

[000103] O termo "extrusão através de uma peneira" engloba os termos tais como "passada através de uma peneira de", ou "pressionado através de uma peneira de" ou "dirigido através de uma peneira de" ou "filtrado".

[000104] Assim, numa forma de realização, a etapa (ii) compreende a etapa (ii.1):

(ii.1) extrudir o produto reticulado obtido na etapa (i).

[000105] Numa outra concretização, a etapa (ii) compreende as etapas de (ii.1) e (ii.2):

(ii.1) submeter o produto obtido na etapa (i) a um ácido;

(ii.2) a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1); ou de extrusão, o produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira.

[000106] Numa outra concretização, a etapa (ii) compreende as etapas de (ii.1) e (ii.2):

(ii.1) submeter o produto obtido na etapa (i) a um ácido;

(ii.2) a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1); ou a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira; ou

a extrusão do produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira com um tamanho de malha na faixa de 500-600 μm .

[000107] Numa forma de realização, o tamanho da malha da peneira utilizada na etapa (ii.2) é cerca de 560 μm , como a 558,8 μm (0,022").

Etapa (iii)

[000108] Etapa opcional (iii) exige a mistura do produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero.

[000109] Numa modalidade, a presença do segundo polímero não é necessária e, portanto, a etapa (iii) é omitida na sequência de reação das etapas (i) a (iv).

[000110] Numa outra forma de realização, é necessária a presença do segundo polímero, e, assim, a etapa (iii) é necessariamente realizada na sequência de reação de etapas (i) a (iv).

[000111] O termo "mistura", tal como aqui utilizado abrange a mistura de polímero reticulado obtida na etapa (ii) com o segundo polímero utilizado na etapa (iii), em que a mistura obtida, compreendendo o primeiro polímero reticulado e o segundo polímero, que também pode ser reticulado, no entanto, pode também ser fornecido na forma não reticulada, tem propriedades físicas diferentes em relação ao primeiro e ao segundo polímero.

[000112] O segundo polímero é também um polissacarídeo. Este polímero pode ser o mesmo polímero que o primeiro polímero, ou pode ser diferente deste.

[000113] Assim, numa forma de realização, o segundo polímero é o mesmo HA como o primeiro polímero usado na etapa (i), ou é um HA que é diferente do HA usado na etapa (i).

[000114] Numa forma de realização, o primeiro polímero tem o mesmo peso molecular como o segundo polímero. Numa outra forma de realização, os pesos moleculares são diferentes um do outro. O termo "peso molecular" do referido segundo polímero refere-se ao respectivo peso molecular do referido polímero antes da mistura de reticulação e opcionalmente, o referido segundo polímero.

[000115] Numa forma de realização, o segundo polímero tem um peso molecular de pelo menos 3,0 MDa, ou de pelo menos 3,5 MDa, ou de pelo menos 4,0 MDa.

[000116] Numa forma de realização, o segundo polímero tem um peso molecular de pelo menos 3,0 MDa, em que o limite superior é de 20 MDa, ou 10 MDa, ou 8 MDa, ou 6 MDa, ou 4 MDa, respectivamente.

[000117] Numa forma de realização, o segundo polímero tem um peso molecular de pelo menos 3,5 MDa, em que o limite superior

é de 20 MDa, ou 10 MDa, ou 8 MDa, ou 6 MDa, ou 4 MDa, respectivamente.

[000118] Numa forma de realização, o segundo polímero tem um peso molecular de pelo menos 4,0 MDa, em que o limite superior é de 20 MDa, ou 10 MDa, ou 8 MDa, ou 6 MDa, ou 4 MDa, respectivamente.

[000119] Numa forma de realização, o segundo polímero é fornecido em um tampão tal como tampão, que pode ser usado na etapa (i) ou na etapa (ii).

[000120] Numa forma de realização, a mistura de acordo com a etapa (iii) é efetuada numa gama de temperaturas de 0 ° C a 40 ° C, ou de 0 ° C a 30 ° C.

[000121] Numa outra forma de realização, a temperatura na etapa (iii) é controlada de tal modo que não exceda uma temperatura de 20 ° C, ou 15 ° C.

[000122] Numa forma de realização, a temperatura na etapa (iii) é de 0 a 10 ° C, ou de 3 a 7 ° C; por exemplo, 5 ° C.

[000123] Numa forma de realização, a mistura de acordo com a etapa (iii) é realizada por agitação do produto de ligação cruzada, em que a reticulação foi terminada de acordo com a etapa (ii), com o segundo polímero.

[000124] Numa forma de realização, o peso do segundo polímero com base no peso do primeiro polímero é menos do que 5%, ou menos do que 4%, por exemplo, está na gama de 0,01 a 5%, ou está na gama de 0,1 a 4%, ou está na gama de 0,1 a 2,5%, ou 0,2 a 2,0%, ou de 0,5 a 1,5%.

[000125] Numa forma de realização, a etapa (iii) permite o ajustamento feito sob medida de propriedades no que respeita à viscosidade e elasticidade, ou viscosidade ou a elasticidade da

composição alvo, ou gel, que são essenciais para a utilização como material de enchimento dermatológico. Tais propriedades podem ser conseguidas pela seleção de uma gama de temperatura adequada tal na etapa (i) e / ou a razão de peso entre o primeiro e o segundo polímero na etapa (iii) e / ou a quantidade de agente de reticulação utilizada na etapa (i) e, opcionalmente, usada para o segundo polímero, desde que o segundo polímero seja empregado na etapa (iii), e seja empregado na forma reticulada. [000126] Além disso, o uso de um segundo polímero na etapa (iii) pode melhorar a fluidez da composição através de uma peneira, se uma etapa de peneiração é realizada. Em seguida, de um modo geral, as forças de extrusão mais baixas são necessárias para fazer a extrusão da composição através da referida peneira ou peneiras, em comparação com uma composição não contendo o referido segundo polímero. Além disso, o uso de um segundo polímero numa forma não reticulada pode vantajosamente melhorar a fluidez da composição de acordo com a invenção, através da agulha de uma seringa que é utilizada para aplicar a composição numa aplicação cosmética. Por sua vez, menos força pode ser usada para a extrusão da composição através da referida agulha.

Etapa (iv)

[000127] A etapa (iv) requer a sujeição do produto obtido na etapa (ii) ou (iii) para diálise.

[000128] Numa forma de realização, esta etapa serve para a remoção de compostos estranhos ou de partículas a partir do gel obtido na etapa (iii). Compostos estranhos ou de partículas poderiam afetar negativamente as propriedades físicas da composição tais como um gel e / ou podem afetar adversamente a

compatibilidade da composição de gel com tecido ou pele. Assim, numa forma de realização, a etapa (iv) serve para a redução ou para a prevenção de possíveis reações inflamatórias quando a composição de acordo com a presente invenção é injetada no tecido da pele.

[000129] Numa outra forma de realização, esta etapa serve para ajustar o inchamento do gel obtido na etapa (ii) ou etapa (iii).

[000130] O termo "inchaço" ou "inchamento" como aqui utilizado abrange a água de absorção do gel.

[000131] Numa forma de realização, a expansão do gel obtido na etapa (iii) quando sujeita a etapa (iv), isto é, a água ocupa, durante a diálise, é de 5 a 25% com base no peso total do gel, tais como a partir de 6 a 23%, ou 7 a 22%, ou 9 a 21%.

[000132] Numa outra forma de realização, a expansão ou intumescimento é de 7 a 18%, ou de 8 a 15%.

[000133] Numa forma de realização, tal expansão ou intumescimento cria uma pressão de inchaço que permite que a matriz de HA resista a forças de compressão, por exemplo, quando injetada no tecido cutâneo e os referidos tecidos da pele são expostos a uma força de compressão.

[000134] Numa forma de realização, a etapa (iv) serve para a remoção de compostos estranhos ou de partículas a partir do gel obtido na etapa (ii) ou etapa (iii), e para ajustar o inchamento do gel obtido na etapa (ii) ou etapa (iii).

[000135] Deste modo, a etapa (iv) serve, entre outros, para o fornecimento de uma nova composição de HA melhorada em comparação com os produtos conhecidos na arte.

[000136] Deste modo, além da etapa (ii) (terminação da reticulação), etapa (iv) (diálise) é uma etapa de reação ainda

mais crucial na sequência de etapas necessárias para a preparação da composição, tais como um gel de acordo com a invenção. Em particular, a combinação da etapa (ii) e da etapa (iv) na sequência da reação de acordo com a invenção permite o fornecimento de uma composição, tal como um gel possuindo as propriedades que devem ser obtidas de acordo com o problema colocado.

[000137] Numa forma de realização, a diálise é realizada utilizando uma membrana de diálise com um peso molecular predeterminado cortado. Tais membranas de diálise estão disponíveis comercialmente.

[000138] O termo "peso molecular de corte (MWCO)", tal como aqui utilizado refere-se ao menor peso molecular do soluto (em Daltons), em que uma determinada percentagem do soluto é retida pela membrana utilizada para diálise ou refere-se ao peso molecular em que uma porcentagem definida dos analitos é proibida de difusão da membrana.

[000139] Membranas de diálise comercialmente disponíveis normalmente têm MWCO que variam de 1.000 a 100.000 Da.

[000140] Numa forma de realização, a membrana de diálise utilizada tem um MWCO na gama de 12.000 a 14.000 Da.

[000141] Numa forma de realização, a diálise é realizada utilizando uma solução de diálise compreendendo um tampão.

[000142] Numa forma de realização, o tampão é o tampão usado na etapa (i), ou utilizado na etapa (ii), ou utilizado na etapa (iii).

[000143] Numa forma de realização, a diálise de acordo com a etapa (iv) é efetuada numa gama de temperatura de 0 ° C a 30 ° C.

[000144] Numa outra forma de realização, a temperatura na etapa (iv) é controlada de tal modo que não exceda uma temperatura de 20 ° C ou 15 ° C.

[000145] Numa forma de realização, a temperatura na etapa (iv) é de 0 a 10 ° C, ou de 3 a 7 ° C, por exemplo, 5 ° C.

[000146] Numa forma de realização, o método de acordo com a invenção é realizado de tal modo que a temperatura na etapa (i) é de 25 a 35 ° C, e a temperatura nas etapas (ii) a (iv) é de 0 a 10 ° C, respectivamente; ou o método de acordo com a invenção é realizado de tal modo que a temperatura na etapa (i) é de 25 a 35 ° C, e a temperatura nas etapas (ii) a (iv) é de 3 a 7 ° C, por exemplo 5 ° C, respectivamente.

[000147] Numa forma de realização, antes de submeter o produto obtido na etapa (iii) a diálise, o produto pode ser submetido a uma etapa de, crivagem ou várias etapas de peneiração, de forma a homogeneizar o produto ainda mais, respectivamente, para remover as partículas não homogêneas ou quaisquer outras partículas, o que pode afetar negativamente a utilização como material de enchimento dermatológico.

[000148] Numa forma de realização, a referida etapa de diálise (iv) compreende as etapas de (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extrusão do produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, em que o tamanho de malha da segunda peneira é menor do que a dimensão da malha da primeira peneira; ou

a extrusão do produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da segunda peneira através de uma terceira peneira, caracterizado o tamanho da malha da segunda peneira é menor do que o tamanho da malha da primeira peneira, e o tamanho da malha da terceira peneira é menor do que o tamanho de malha da segunda peneira;

(iv.2) enchimento do produto obtido na etapa (IV.1) numa membrana de diálise;

(iv.3) submetendo a membrana cheio obtido na etapa (IV.2) a uma solução de diálise.

[000149] Esta utilização de peneiras antes da diálise pode suportar ainda mais a eficácia da etapa de diálise. A seleção adequada do tamanho da malha das peneiras suporta ainda a remoção de compostos e partículas estranhas, tais como partículas gelatinosas, que afetam negativamente a homogeneidade desejada do produto. Assim, numa forma de realização, uma etapa de peneiração ou várias etapas de peneiração utilizadas no método de acordo com o invento permitem a preparação de uma composição particularmente homogênea, ou seja, um gel homogêneo, que compreende em particular o primeiro polímero, opcionalmente, o segundo polímero, e água. A homogeneidade é uma propriedade pretendida da composição, que é obtida de acordo com o método da invenção, e os suportes e melhora a aplicação a que se destinam,

tais como a aplicação da composição em um uso cosmético ou médico.

[000150] Numa forma de realização, a referida etapa de diálise (iv) compreende as etapas de (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extrusão do produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) através de uma primeira peneira com um tamanho de malha na faixa de 325-425 μm ; e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, possuindo um tamanho de malha na faixa de 175-225 μm ; e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da segunda peneira, através de uma terceira peneira com um tamanho de malha na faixa de 110 a 170 μm ;

(iv.2) enchimento do produto obtido na etapa (iv.1) numa membrana de diálise que tem uma redução de peso molecular na gama de 12.000 a 14.000 Da;

(iv.3) submetendo a membrana cheia obtida na etapa (iv.2) a uma solução de diálise.

[000151] Numa forma de realização, o gel obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) é extrudido através de uma primeira peneira ou peneira com um tamanho de malha de aproximadamente 380 μm , tal como 381 μm (0,015"), em seguida, através de uma segunda peneira ou peneira com um tamanho de malha de cerca de 200 μm , tal como 203,2 μm (0,008"), em seguida, através de uma terceira peneira ou peneira com um tamanho de malha de cerca de 140 μm , tal como 139,7 μm (0,0055"), para as membranas de diálise. A membrana de diálise cheia ou membranas cheias são então colocadas num

recipiente contendo uma solução de diálise adequada, tal como a solução tampão utilizada de acordo com o primeiro aspecto da invenção no que diz respeito a etapa (i).

[000152] Numa forma de realização, se uma etapa de mistura (iii) é realizada após a etapa (ii) e anterior a etapa (iv) de diálise, etapa (iii) facilita as etapas de peneiramento, que são realizadas após a etapa (iv) de acordo com a etapa (iv.1).

[000153] Numa forma de realização, a diálise é realizada por agitação do conteúdo do recipiente. Numa forma de realização, a solução de diálise pode ser trocada, uma vez ou pelo menos duas vezes por uma solução de diálise fresca. Numa forma de realização, o intervalo de troca varia de 8 a 18 horas, ou de 10 a 14 horas, tal como de 12 ± 2 horas. Numa forma de realização, a diálise de acordo com a etapa (iv) é deixada prosseguir durante 30 a 45 horas ou 35 a 39 horas, tal como de 37 ± 2 horas.

[000154] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (iv) varia de 0,1 a 0,9, medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30°C , tais como de 0,1 a 0,5, ou entre 0,2 e 0,4.

[000155] Numa outra forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (iv) varia de 0,1 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30°C .

[000156] Numa forma de realização, η^* está na gama de 2.000 mPa*s a 200.000 mPa*s, a uma frequência de 0,7 Hz e 30°C , em que $\tan\delta$ varia de 0,1 a 0,9, tal como de 0,1 a 0,5, ou entre 0,2 e 0,4.

[000157] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (iv) varia de 0,10 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30°C . Numa forma de realização, correspondente viscosidade

η^* está na gama de 2.500 mPa*s a 145.000 mPa*s, ou de 4.000 a 145.000 mPa*s.

[000158] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (iv) varia de 0,10 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (iv) varia de 0,10 a 0,25 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C.

Etapa (v)

[000159] Embora a composição de acordo com a invenção permita um uso, o que evita a reação adversa da pele, tanto quanto possível, numa forma de realização, um anestésico local e/ou droga anti-arrítmica podem ser adicionados à composição ou gel de acordo com a invenção obtido na etapa (iv), se necessário ou desejado. Tal medicamento pode aliviar o comichão, ardor e dor, que podem surgir a partir de uma inflamação da pele ou quando a composição de gel de acordo com a presente invenção é injetada no tecido da pele.

[000160] Fármacos adequados são conhecidos na arte.

[000161] Numa forma de realização, a lidocaína é utilizada como anestésico local e/ou anti-arrítmico. Esta droga é conhecida por injeção, por exemplo como um anestésico dental ou como um anestésico local para pequena cirurgia.

[000162] Numa forma de realização, a lidocaína é utilizada sob a forma de um sal tal como o cloridrato e/ou sob a forma de um hidrato tal como monohidrato.

[000163] Deste modo, o termo "lidocaína" tal como aqui utilizado, abrange os sais e hidratos dos mesmos.

[000164] Numa forma de realização, a lidocaína é utilizada numa quantidade de 0 a 1% em peso com base no peso da composição ou de gel, ou 0 a 0,5% em peso.

[000165] Numa forma de realização, o peso é de 0,3% a 0,35%.

[000166] Numa forma de realização, o peso é de 0,3% ou é 0,35%.

[000167] Numa outra forma de realização, é utilizado tetracaína. O termo "tetracaína" tal como aqui utilizado, abrange os sais e hidratos dos mesmos. Tetracaína pode ser utilizada nas mesmas quantidades como a lidocaína.

[000168] Numa outra forma de realização, uma mistura de lidocaína e tetracaína é usada.

[000169] Deste modo, numa forma de realização, o método de acordo com a invenção compreende ainda a etapa (v) após a etapa (iv):

(v) a mistura de um anestésico ou anti-arrítmico ou um anestésico e anti-arrítmico ao produto obtido na etapa (iv).

[000170] Numa forma de realização, o método de acordo com a invenção ainda compreende a etapa (v) após a etapa (iv):

(v) a mistura de lidocaína, ou cloridrato de lidocaína, lidocaína ou cloridrato mono-hidratado ao produto obtido na etapa (iv); ou a mistura de tetracaína ao produto obtido na etapa (iv); ou a mistura de lidocaína e tetracaína ao produto obtido na etapa (iv).

[000171] Numa modalidade, tanδ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,1 a 0,9, medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C, tais como de 0,1 a 0,5, ou entre 0,2 e 0,4.

[000172] Numa outra forma de realização, $\tan\delta$ de a composição obtida na etapa (v) varia de 0,1 a 3,5 ou 0,15 a 3,4 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C.

[000173] Numa forma de realização, η^* está na gama de 2.000 mPa*s a 200.000 mPa*s, a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C, em que $\tan\delta$ varia de 0,1 a 0,9, tal como de 0,1 a 0,5, ou entre 0,2 e 0,4.

[000174] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,10 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, viscosidade correspondente η^* está na gama de 2.500 mPa*s a 145.000 mPa*s, ou de 4.000 a 145.000 mPa*s.

[000175] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,10 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,10 a 0,25 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C.

[000176] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,1 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, correspondente viscosidade η^* está na gama de 2.000 mPa*s a 150.000 mPa*s. Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,15 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, correspondente viscosidade η^* está na gama de 2.500 mPa*s a 145.000 mPa*s, ou de 4.000 a 145.000 mPa*s.

[000177] Numa forma de realização, $\tan\delta$ da composição obtida na etapa (v) varia de 0,15 a 0,25 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C. Numa forma de realização, a viscosidade correspondente

η^* está na gama de 15.000 mPa*s a 28.000 mPa*s.

Etapa (vi)

[000178] Finalmente, numa forma de realização, o produto obtido na etapa (iv) ou da etapa (v) pode ser colocado numa seringa. Isto é, o produto obtido no método de acordo com a invenção se destina a ser injetado para aplicação.

[000179] Numa forma de realização, o produto obtido na etapa (iv) ou da etapa (v) está colocado numa seringa, e é esterilizado.

[000180] Deste modo, numa forma de realização, o método de acordo com a invenção compreende ainda a etapa (vi) depois da etapa (iv) ou da etapa (v):

(vii) o enchimento do produto obtido na etapa (iv) ou da etapa (v) para uma seringa e esterilizá-la.

[000181] Numa forma de realização, o produto obtido na etapa (iv) ou da etapa (v) é extrudido para dentro da seringa, por meio da qual o enchimento é efetuado.

[000182] A esterilização pode ser efetuada por métodos conhecidos na arte. O termo "esterilização", tal como aqui utilizado designa qualquer processo que elimina ou remove ou extermina todas as formas de vida microbiana, incluindo agentes transmissíveis (tais como fungos, bactérias, vírus, formas de esporos, etc.) presentes na superfície da seringa e/ou na composição ou gel preparado de acordo com o método de esterilização da presente invenção que pode ser conseguido por métodos conhecidos na arte, tais como aplicação de calor,

químicos, irradiação, alta pressão ou filtração, ou uma combinação adequada destes.

[000183] Numa forma de realização, a esterilização é efetuada antes do enchimento de acordo com a etapa (vi), isto é, a composição ou o gel obtidos na etapa (iv), ou obtidos na etapa (v), e a seringa, são esterilizados de forma independente uma da outra.

[000184] Numa outra forma de realização, a esterilização é efetuada durante o enchimento de acordo com a etapa (vi).

[000185] Numa outra forma de realização, a esterilização é efetuada após o enchimento de acordo com a etapa (vi).

[000186] Numa forma de realização, o teor total de HA na composição final, tal como o gel, está na gama de 1 a 5% em peso com base no peso total da composição. Numa outra forma de realização, o teor global está na gama de 1,5 a 4% em peso, ou de 2 a 2,5% em peso.

[000187] Numa forma de realização, o produto obtido de acordo com a etapa (iv), ou obtido de acordo com a etapa (v), ou obtido de acordo com a etapa (vi), é uma composição viscoelástica isotônica, estéril, tal como um gel. Esta composição ou gel é injetável e pode atuar como um implante para aumentar o volume de tecido da pele, ou seja, aumentá-la.

[000188] Numa forma de realização, o produto obtido de acordo com a etapa (iv), ou obtido de acordo com a etapa (v), ou obtido de acordo com a etapa (vi), é uma composição, estéril, injetável de gel viscoelástico isotônica ou implante para aumentar o volume de, por exemplo, tecido da pele do rosto, ou para corrigir rugas moderadas ou profundas.

[000189] Numa forma de realização, o tecido da pele compreende ou é o tecido dos lábios.

[000190] Em outras formas de realização, o tecido da pele compreende ou é o tecido da pele de rugas faciais moderadas ou dobras graves, tais como dobras nasolabiais.

[000191] Numa forma de realização, a composição preparada de acordo com o primeiro aspecto da invenção, proporciona para uma composição biocompatível, não imunogênica segura e eficaz, que é fácil de distribuir e armazenar, e que não deve exigir testes de alergia. Além disso, a composição tem uma persistência aceitável quando aplicada ao tecido da pele. Numa forma de realização, a composição preparada de acordo com o método da invenção é estável durante um período de tempo considerável, quando aplicada ao tecido da pele.

[000192] Deste modo, numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, na qual a composição obtida na etapa (iii) é dialisada na etapa (iv) tal para ter pH no intervalo de 6,5 a 7,5, tal como 6,7 a 7,2, ou 6,8 a 7,1 ou 6,8 a 6,9.

[000193] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou de qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que o gel obtido na etapa (iii) é dialisado na etapa (iv) tal para ter uma capacidade de

intumescimento na gama de 5 a 25% com base no peso total do gel, tal como 6 a 23% ou 7 a 22% ou de 9 a 21%.

[000194] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que tanδ da composição obtida na etapa (iv) ou da etapa (v) varia de 0,1 a 0,9, medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C e/ou viscosidade η^* está na gama de 2.000 mPa*s a 200.000 mPa*s; ou gamas de 0,1 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C e/ou viscosidade η^* está na gama de 2.000 mPa*s a 150.000 mPa*s; ou tanδ da composição obtida na etapa (iv) ou da etapa (v) varia de 0,15 a 3,5 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C e/ou viscosidade η^* está na gama de 2.100 mPa*s a 145.000 mPa*s, ou de 2.500 a 145.000 mPa*s, ou de 4.000 a 145.000 mPa*s, medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C; ou tanδ da composição obtida na etapa (iv) ou da etapa (v) varia de 10 a 25 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C e/ou viscosidade η^* está na gama de 15.000 mPa*s a 28.000 mPa*s, medida a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C; ou tanδ da composição obtida na etapa (iv) ou da etapa (v) varia de 0,10 a 0,25 medido a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C e/ou viscosidade η^* está na gama de 22.000 mPa*s a 28.000 mPa*s, medida a uma frequência de 0,7 Hz e 30 ° C.

[000195] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que a composição, quando

injetada no tecido cutâneo, é estável durante pelo menos três meses, tal como durante pelo menos 4 meses, ou cinco meses, ou seis meses.

[000196] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou de qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que o referido anestésico e/ou anti-arrítmico, tais como lidocaína ou tetracaína, ou lidocaína e tetracaína da etapa (v), é liberada quando injetada no tecido da pele; e em que a composição é estéril.

[000197] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que o teor global de HA na composição final, tal como um gel, está na gama de 1 a 5% em peso com base no peso total da composição, tal como 1,5 a 4%, em peso, ou de 2 a 2,5% em peso.

[000198] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que a composição não irrita o tecido da pele, quando injetada no referido tecido da pele.

[000199] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas

formas de realização aí definidas, em que a composição é utilizada como um material de enchimento de tecido injetável enquanto a composição está na forma de um gel.

[000200] Numa forma de realização, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição de acordo com o primeiro aspecto, ou de acordo com o método do primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou de qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas, em que o ácido hialurônico, ou o ácido hialurônico e o anestésico e/ou anti-arrítmico, são os únicos ingredientes ativos da composição.

[000201] De acordo com um segundo aspecto, a invenção refere-se a uma composição, tal como um gel, que compreende um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo tal como HA.

[000202] Numa forma de realização, a composição, tal como um gel, que compreende um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, é obtido pelo método de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou pode ser obtido pelo método de acordo com o primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí definidas.

[000203] Numa forma de realização, a composição, tal como um gel, que consiste de um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, que pode ser reticulado ou não reticulado, e água, e opcionalmente um anestésico e/ou anti-

arrítmico, em que o primeiro e o segundo polímero são seleccionados a partir de um polissacarídeo, é obtido pelo método de acordo com o primeiro aspecto da invenção, ou pode ser obtido pelo método de acordo com o primeiro aspecto e qualquer forma de realização ou qualquer combinação de pelo menos duas formas de realização aí descritas.

[000204] De acordo com um terceiro aspecto, a invenção refere-se a um kit, o kit compreende uma seringa e a composição, tal como um gel, de acordo com o segundo aspecto, ou uma seringa e composição, tal como um gel, preparado de acordo com o método de acordo com o primeiro aspecto.

[000205] De acordo com um quarto aspecto, a invenção relaciona-se com a utilização da composição, tal como um gel, de acordo com o segundo aspecto, ou para a composição, tal como um gel, preparado de acordo com o primeiro aspecto, em uma aplicação cosmética.

[000206] Numa forma de realização, a composição, tal como um gel, é usada como um agente de enchimento dermatológico.

[000207] O termo "material de enchimento dermatológico", tal como aqui utilizado, significa que a composição, tal como um gel preparado de acordo com a invenção é adequado para aumentar o volume de tecido da pele, isto é, para aumentar o tecido da pele.

[000208] Numa forma de realização, a composição tal como um gel é usada para aumentar o tecido da pele, tal como para aumentar o tecido da pele do rosto, e/ou para corrigir rugas profundas ou moderadas.

[000209] Numa forma de realização, a composição é uma composição injetável, ou seja, é injetada no tecido da pele, quando aplicada.

[000210] De acordo com um outro aspecto, a composição de acordo com o segundo aspecto pode ser utilizada como uma composição farmacêutica ou numa composição farmacêutica.

[000211] Numa forma de realização, a composição é utilizada em aplicações médicas, que requerem a utilização de composições, tais como géis, à base de ácido hialurônico.

[000212] Deste modo, de acordo com um quinto aspecto, a invenção refere-se a uma composição, tal como um gel, de acordo com o segundo aspecto para uso como um medicamento.

[000213] De acordo com um sexto aspecto, a invenção refere-se a um método de preparação de uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero com ligações cruzadas e, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímeros são seleccionados a partir de um polissacarídeo, o método compreendendo pelo menos uma primeira etapa de peneiramento (a).

[000214] O termo "etapa de peneiração" engloba uma etapa na qual um polímero de ligação cruzada, tal como um ácido hialurônico reticulado, e água, são extrudidos através de uma peneira.

[000215] Numa forma de realização, o termo "etapa de peneiração" engloba uma etapa em que um produto obtido em qualquer uma das etapas (i) a (vi) como foi definido com respeito ao primeiro aspecto da presente invenção é extrudido através de uma peneira. O termo "extrudida através de uma peneira", como por exemplo, mencionado sob o primeiro aspecto da invenção abrange os termos tais como "passada através de uma peneira", ou "pressionado

através de uma peneira" ou "dirigido através de uma peneira" ou "filtrado".

[000216] O termo "peneira" abrange o termo "filtro".

[000217] O termo "peneira" ou "filtro" abrange qualquer dispositivo que tem poros ou orifícios através dos quais um líquido pode penetrar, em que as partículas, que podem ser contidas no líquido, podem ser removidas ou que podem ser cortadas para se ajustar através dos poros da peneira ou filtro. Assim, numa forma de realização, as partículas são redimensionadas através de uma peneira ou filtragem. A peneira pode ser fornecida, por exemplo, sob a forma de uma rede de fios ou fibras de metal, tais como fibras de plástico. Peneiras adequadas são conhecidas no campo de crivagem e de filtragem.

[000218] Numa forma de realização, o método compreende, pelo menos, uma segunda etapa de peneiramento (b).

[000219] Numa outra forma de realização, o método compreende, além da primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) pelo menos, uma terceira etapa de peneiramento (c).

[000220] Numa outra forma de realização, o método compreende, além da primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) pelo menos mais uma etapa de peneiração, ou pelo menos mais duas etapas de peneiração, ou mais pelo menos três etapas de peneiramento, ou mais, pelo menos, quatro etapas de peneiração.

[000221] Numa forma de realização, a segunda etapa de peneiramento (b) é realizada utilizando uma segunda peneira, possuindo um tamanho de malha que é menor do que o tamanho da

malha de uma primeira peneira, que é utilizada na primeira etapa de peneiramento (a).

[000222] Numa outra forma de realização, a terceira etapa de peneiramento (c) é realizada utilizando uma terceira peneira possuindo um tamanho de malha que é menor do que o tamanho de malha da segunda peneira utilizada na segunda etapa de peneiramento (b).

[000223] Numa outra forma de realização, a terceira etapa de peneiramento (c) é realizada utilizando uma terceira peneira possuindo um tamanho de malha que é menor do que o tamanho de malha da segunda peneira utilizada na segunda etapa de peneiramento (b), que por sua vez tem um tamanho de malha que é menor do que o tamanho da malha da primeira peneira utilizada na primeira etapa de peneiramento (a).

[000224] Em ainda outra forma de realização, cada peneira utilizada subsequentemente tem um tamanho de malha que é menor do que o tamanho da malha de uma peneira utilizada na etapa de peneiramento anterior.

[000225] Numa forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 200 a 600 μm .

[000226] Numa outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 200 a 600 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 100 a 400 μm .

[000227] Em ainda outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 200 a 600 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 100 a 400 μm ; e a terceira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 50 a 300 μm .

[000228] Numa forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 300 a 500 μm .

[000229] Numa outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 300 a 500 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 100 a 300 μm .

[000230] Em ainda outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 300 a 500 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 100 a 300 μm ; e a terceira peneira tem um tamanho de malha na faixa entre 50 e 200 μm .

[000231] Numa forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 325 a 425 μm .

[000232] Numa outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 325 a 425 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 175 a 225 μm .

[000233] Numa outra forma de realização, a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 325 a 425 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 175 a 225 μm ; e a terceira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 110 a 170 μm .

[000234] Numa forma de realização, a peneiração de acordo com, pelo menos, uma das etapas de peneiração (a), (b) ou (c) é realizada a uma temperatura de 5 a 30 ° C tal como 5 a 25 ° C ou 5 a 20 ° C, ou de 5 a 15 ° C, ou de 5 a 10 ° C.

[000235] Numa forma de realização, anterior ou posterior a primeira etapa de peneiramento (a), ou antes ou depois da segunda etapa de peneiramento (b), ou anterior ou posterior a terceira etapa de peneiramento (c), o método compreende, pelo menos uma

das seguintes etapas (i) a (vi), tal como definidas com respeito ao primeiro aspecto da invenção.

[000236] Deste modo, numa forma de realização do sexto aspecto, anterior ou posterior a primeira etapa de peneiramento (a), ou antes ou depois da segunda etapa de peneiramento (b), ou anterior ou posterior a terceira etapa de peneiramento (c), o método compreende, pelo menos, uma das seguintes etapas (i) a (vi):

(i) reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água;

(ii) subsequente reticulação na etapa (i), que encerra a reticulação;

(iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero;

(iv) submeter o produto obtido na etapa (ii), ou etapa (iii) para diálise;

(v) a mistura de um anestésico e / ou anti-arrítmico, tais como lidocaína, ou cloridrato de lidocaína, lidocaína ou cloridrato mono-hidratado, ou tetracaína, ou lidocaína e tetracaína, ao produto obtido na etapa (iv);

(vi) o enchimento do produto obtido na etapa (v) em uma seringa e esterilizá-la.

[000237] Numa outra forma de realização, anterior ou posterior a primeira etapa de peneiramento (a), ou antes ou depois da segunda etapa de peneiramento (b), ou anterior ou posterior a terceira etapa de peneiramento (c), o método compreende, pelo menos uma das seguintes etapas (i) a (vi):

(i) reticulação de uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água;

(ii) subsequente reticulação na etapa (i), que encerra a reticulação;

(iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero;

(iv) submeter o produto obtido na etapa (i), ou etapa (ii), ou etapa (iii) para diálise;

(v) a mistura de um anestésico e / ou anti-arrítmico, tais como lidocaína, ou cloridrato de lidocaína, lidocaína ou cloridrato mono-hidratado, ou tetracaína, ou lidocaína e tetracaína, ao produto obtido na etapa (i), ou etapa (ii), ou etapa (iii), ou etapa (iv);

(vi) o enchimento do produto obtido na etapa (i), ou etapa (ii), ou etapa (iii), ou etapa (iv), ou etapa (v) em uma seringa e esterilizá-la.

[000238] Numa forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) é realizada subsequentemente a etapa (i).

[000239] Numa outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) são realizadas subsequentemente a etapa (i).

[000240] Em ainda outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) são realizadas subsequentemente a etapa (i).

[000241] Numa forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) é realizada subsequentemente a etapa (ii).

[000242] Numa outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) são realizadas subsequentemente a etapa (ii).

[000243] Em ainda outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) são realizadas subsequentemente a etapa (ii).

[000244] Numa forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) é realizada subsequentemente a etapa (iii).

[000245] Numa outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) são realizadas subsequentemente a etapa (iii).

[000246] Em ainda outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) são realizadas subsequentemente a etapa (iii).

[000247] Numa forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) é realizada subsequentemente a etapa (iv).

[000248] Numa outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) são realizadas subsequentemente a etapa (iv).

[000249] Em ainda outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) são realizadas subsequentemente a etapa (iv).

[000250] Numa forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) é realizada subsequentemente a etapa (v).

[000251] Numa outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) são realizadas subsequentemente a etapa (v).

[000252] Em ainda outra forma de realização, a primeira etapa de peneiramento (a) e a segunda etapa de peneiramento (b) e a terceira etapa de peneiramento (c) são realizadas subsequentemente a etapa (v).

[000253] O uso de peneiras apoia a remoção de compostos e partículas estranhas tais como partículas gelificadas, que podem afetar negativamente a homogeneidade desejada do produto, ou contribuir para redimensionar as partículas para se ajustar através dos poros da peneira através da aplicação de forças de cisalhamento. Assim, numa forma de realização, uma etapa de peneiração ou várias etapas de peneiração utilizadas no método de acordo com a invenção permite (m) a preparação de uma composição particularmente homogênea, ou seja, um gel homogêneo, que compreende em particular o primeiro polímero, opcionalmente, um segundo polímero, e água. Homogeneidade suporta e melhora a aplicação a que se destinam, tais como a aplicação da composição em um uso cosmético ou médico.

[000254] De acordo com um sétimo aspecto, a invenção refere-se a uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero com ligações cruzadas e, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, preparado ou obtido por um método, tal como definido no sexto aspecto do invento, ou em qualquer uma das formas de realização ou em qualquer uma das, pelo menos, duas formas de realização definidas no sexto aspecto.

[000255] De acordo com um oitavo aspecto, a invenção refere-se a um kit, o kit compreende uma seringa e a composição preparada ou pode ser obtido por um método, tal como definido no sexto aspecto do invento, ou em qualquer uma das formas de realização do sexto aspecto; ou a um kit que compreende uma seringa e uma composição tal como definida no sétimo aspecto do invento.

[000256] De acordo com um nono aspecto, a invenção relaciona-se com a utilização da composição preparada, ou pode ser obtida por um método, tal como definido no sexto aspecto do invento, ou em qualquer uma das formas de realização ou em qualquer um dos, pelo menos, duas formas de realização definidas no sexto aspecto; ou para o uso da composição tal como definida no sétimo aspecto da invenção, numa aplicação cosmética; ou como um agente de enchimento dermatológico.

[000257] De acordo com um décimo aspecto, a invenção refere-se a uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero com ligações cruzadas e, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, em que o primeiro e o segundo polímero são selecionados a partir de um polissacarídeo, preparado ou obtido por um método, tal como definido no sexto aspecto do invento, ou em qualquer uma das formas de realização ou em qualquer uma das, pelo menos, duas formas de realização definidas no sexto aspecto, ou de uma composição tal como definida no sétimo aspecto da invenção, para uso como um medicamento.

[000258] De acordo com um décimo primeiro aspecto, o invento refere-se à utilização de pelo menos uma peneira ou, pelo menos,

uma etapa de peneiração para a preparação de uma composição compreendendo um ácido hialurônico reticulado e água.

[000259] Numa forma de realização desta utilização, pelo menos, duas peneiras ou duas etapas de peneiração são utilizadas.

[000260] Numa outra forma de realização, pelo menos três peneiras são ou pelo menos três etapas de peneiração são utilizadas.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação de solução tampão

[000261] Uma solução tampão é feita de cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico anidro, fosfato de sódio monobásico di-hidratado e água, por dissolução dos sais em água.

Preparação de HA em tampão

[000262] Após a preparação da solução tampão, hialuronato de sódio possuindo um peso molecular de a partir de 2,5 MDa para menos do que 3,0 MDa é adicionado a uma mistura de tigela de litro e uma porção da solução de tampão é adicionada a ele. Os conteúdos são misturados durante 2,0 a 2,5 horas, utilizando um agitador a trabalhar a 250 rpm, enquanto o revestimento no ponto de ajuste da tigela de mistura é regulado para 50 ° C. Após a mistura, o conteúdo é então arrefecido a 5 a 7 ° C.

A adição de solução alcalina

[000263] Uma primeira solução alcalina é preparada por dissolução de hidróxido de sódio na solução tampão anterior. Em

seguida, uma segunda solução alcalina é preparada por dissolução de hidróxido de sódio na solução tampão anterior. A primeira solução alcalina é então adicionada ao conteúdo do copo de mistura e os conteúdos são misturados durante 30 a 40 minutos a 250 rpm em um ponto a 5 °C conjunto de revestimento.

Reação de reticulação [etapa (i)]

[000264] A solução de reticulação é preparada por adição de BDDE a uma porção da segunda solução tampão alcalina. Esta solução alcalina que compreende o agente de reticulação BDDE é adicionada ao conteúdo do copo de mistura e deixou-se misturar durante 10 a 15 minutos a 500 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal. A velocidade de mistura é então reduzida para 100 rpm e o ponto de ajuste de temperatura é alterado para uma temperatura de 30 ° C. Depois que uma temperatura de 28 ° C foi alcançada, a mistura é desligada, e os conteúdos estão autorizados a definir para aprox. 3 horas.

Preparação de uma solução de paragem para o término da reação de reticulação

[000265] Uma solução de HCl 1M é adicionada a uma porção da solução tampão para criar uma solução de parada.

A reação de parada [etapa (ii)]

[000266] O valor nominal da temperatura sobre o revestimento é ajustado para 5 ° C e a solução de parada é adicionada ao conteúdo da bacia. Os conteúdos são então misturados durante 10 a 15 minutos a 500 rpm.

Processamento da HA reticulado

[000267] O polímero resultante a partir da etapa (ii) é então cortado em pedaços, que podem ser formados como pedaços ou tiras. O tamanho dos pedaços ou tiras podem ser de 1,27 cm x 1,27 cm x 1,27 cm (0,5 x 0,5 x 0,5 polegadas) ou menores. Os pedaços ou tiras são então misturados durante cerca de 2,5 a 3,0 horas a 150 rpm no 5 ° C no ponto de ajuste. Após a mistura, o produto misturado é extrudido através de 558,8 µm µm [0,022 ") de tela e colocado de novo no recipiente de mistura e ainda misturado durante 2,0 a 2,5 horas a 150 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal.

Disposição do segundo polímero

[000268] HA (sal de sódio) com $M_w \geq 3,0$ MDa é adicionado a uma porção da solução de tampão. Os conteúdos são misturados com um misturador de sobrecarga por um curto período de tempo.

Preparação de um gel [etapa (iii)]

[000269] Uma porção do segundo polímero no tampão (1% p / p) é adicionada ao conteúdo do misturador de litro. Os conteúdos são deixados a misturar durante 1 a 5 minutos a 250 rpm.

Reação de diálise [etapa (iv)]

[000270] Membranas de diálise tendo um MWCO entre 12.000 e 14.000 Da são hidratadas em água estéril. Em seguida, o gel obtido na etapa (iii) é extrudido através de uma peneira tendo um tamanho de malha de aproximadamente 380 µm, tal como 381 µm (0,015''), em seguida, através de uma peneira com um tamanho de malha de cerca de 200 µm, tal como 203,2 µm (0,008"), em seguida, através de uma peneira com um tamanho de malha de cerca de 140

μm , tal como $139,7 \mu\text{m}$ ($0,0055''$), para as membranas de diálise. As membranas de diálise são preenchidas e tem um comprimento efetivo de cerca de $20,3$ centímetros (8 polegadas) e um comprimento total de cerca de $25,4$ centímetros (10 polegadas). As membranas são então colocadas num recipiente que contém a solução tampão anterior. O recipiente é arrefecido até 5°C , ponto de ajuste e o conteúdo é agitado. A solução de diálise é trocada duas vezes com um intervalo de 12 ± 2 horas. A diálise é deixada prosseguir durante 37 ± 2 horas.

A extrusão do produto obtido na etapa (iv) [etapa (vi)]

[000271] Após diálise, as membranas são combinadas, misturadas e extrudidas duas vezes através de uma peneira possuindo um tamanho de malha de cerca de $140 \mu\text{m}$, tal como $139,7 \mu\text{m}$ ($0,0055''$), e são, então, misturadas durante 30 a 40 min sob vácuo. O material resultante é extrudido em seringas e é esterilizado a vapor.

[000272] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplo 2

[000273] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença de reticulação da etapa (i):

[000274] A solução de reticulação é preparada por adição de BDDE a uma porção da segunda solução tampão alcalina. Esta solução alcalina que compreende o agente de reticulação BDDE é adicionada ao conteúdo do copo de mistura e deixou-se misturar durante 10 a 15 minutos a 500 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal. A velocidade de mistura é então baixada para 100 rpm e o ponto de ajuste de temperatura é alterado para uma temperatura de 33,33 ° C. Depois que uma temperatura de 31,33 ° C foi alcançada, a mistura é desligada, e os conteúdos estão autorizados a definir por aprox. 3 horas.

[000275] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume de, por exemplo, tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele. Este gel tem viscosidade e elasticidade maior do que o gel de acordo com o Exemplo 1.

Exemplo 3

[000276] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença que um anestésico e anti-arrítmico, tal como lidocaína, é adicionado ao gel obtido após a etapa (iii):

Adição de Lidocaína [etapa (v)]

[000277] Uma solução de mono-hidrato de lidocaína HCl é dissolvida na solução tampão e adiciona-se as membranas de diálise contendo o gel preparado de acordo com a etapa (iii), numa quantidade de 0,35% em peso de base de gel. Os conteúdos podem ser extrudidos duas vezes através de uma peneira possuindo

um tamanho de malha de cerca de 140 μm , tal como 139,7 μm (0,0055"), e em seguida são ainda misturados durante 30 a 40 min sob vácuo.

[000278] O produto obtido após a etapa (v) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplo 4

[000279] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença de reticulação da etapa (i):

[000280] A solução de reticulação é preparada por adição de BDDE a uma porção da segunda solução tampão alcalina. Esta solução alcalina que compreende o agente de reticulação BDDE é adicionada ao conteúdo do copo de mistura e deixou-se misturar durante 10 a 15 minutos a 500 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal. A velocidade de mistura é então reduzida para 100 rpm e o ponto de ajuste de temperatura é alterado para uma temperatura de 27 ° C. Depois que uma temperatura de 25 ° C foi alcançada, a mistura é desligada, e os conteúdos estão autorizados a definir para aprox. 3 horas.

[000281] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir

rugos moderadas ou profundas da pele. Este gel tem viscosidade e elasticidade menor do que o gel de acordo com o Exemplo 1.

Exemplo 5

[000282] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença de reticulação da etapa (i) e etapa de mistura (iii):

[000283] A solução de reticulação é preparada por adição de BDDE a uma porção da segunda solução tampão alcalina. Esta solução alcalina que compreende o agente de reticulação BDDE é adicionada ao conteúdo do copo de mistura e deixou-se misturar durante 10 a 15 minutos a 500 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal. A velocidade de mistura é então baixada para 100 rpm e o ponto de ajuste de temperatura é alterada para uma temperatura de 30 ° C. Depois de uma temperatura de 27 ° C foi alcançada, a mistura é desligada, e os conteúdos estão autorizados a definir para aprox. 3 horas.

Disposição do segundo polímero

[000284] HA (sal de sódio) com $M_w \geq 3,0$ MDa é adicionada a uma porção da solução de tampão. Os conteúdos são misturados com um misturador de sobrecarga para um curto período de tempo.

Preparação de um gel [etapa (iii)]

[000285] Uma porção do segundo polímero no tampão (3% p / p) é adicionada ao conteúdo do misturador de litro. Os conteúdos são deixados a misturar durante 1 a 5 minutos a 250 rpm.

[000286] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado

para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplo 6

[000287] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença de reticulação da etapa (i) e etapa de mistura (iii):

[000288] A solução de reticulação é preparada por adição de BDDE a uma porção da segunda solução tampão alcalina. Esta solução alcalina que compreende o agente de reticulação BDDE é adicionada ao conteúdo do copo de mistura e deixou-se misturar durante 10 a 15 minutos a 500 rpm a 5 ° C de um revestimento de valor nominal. A velocidade de mistura é então baixada para 100 rpm e o ponto de ajuste de temperatura é alterada para uma temperatura de 25 ° C. Depois que uma temperatura de 22 ° C foi alcançada, a mistura é desligada, e os conteúdos estão autorizados a definir para aprox. 3 horas.

Disposição do segundo polímero

[000289] HA (sal de sódio) com $M_w \geq 3,0$ MDa é adicionada a uma porção da solução de tampão. Os conteúdos são misturados com um misturador de sobrecarga por um curto período de tempo. Subsequentemente, uma porção da solução de reticulação usada na etapa (i) é adicionada ao segundo polímero na solução tampão.

Preparação de um gel [etapa (iii)]

[000290] Uma porção do segundo polímero reticulado no tampão (1% p / p) é adicionada ao conteúdo do misturador de litro. Os

conteúdos são deixados a misturar durante 1 a 5 minutos a 250 rpm.

[000291] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplo 7

[000292] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 2 com a diferença que um anestésico e anti-arrítmico, tal como lidocaína é adicionado ao gel obtido após a etapa (iii):

Adição de Lidocaína [etapa (v)]

[000293] Uma solução de mono-hidrato de lidocaína HCl é dissolvida na solução tampão e adiciona-se as membranas de diálise contendo o gel preparado de acordo com a etapa (iii) numa quantidade de 0,35% em peso com base de gel. Os conteúdos podem ser extrudidos duas vezes através de uma peneira possuindo um tamanho de malha de cerca de 140 μm , tal como 139,7 μm (0,0055"), e em seguida são ainda misturados durante 30 a 40 min sob vácuo.

[000294] O produto obtido após a etapa (v) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplo 8

[000295] A reação é realizada de acordo com o Exemplo 1 com a diferença de que, após a etapa (ii) a mistura da etapa (iii) é omitida.

[000296] O produto obtido após a etapa (iv) e contido na seringa após a etapa (vi) é um gel viscoelástico isotônico, estéril, injetável. Este gel pode ser utilizado como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

Exemplos 9 a 14

[000297] A reação é realizada de acordo com os Exemplos 2-7 com a diferença de que, após a etapa (ii) a mistura da etapa (iii) é omitida.

[000298] Os produtos que são obtidos, respectivamente, após a etapa (iv) e que estão contidos na seringa após a etapa (vi), são isotônicas estéreis injetáveis, de géis viscoelásticos. Os referidos géis podem ser utilizados como um implante adequado para aumentar o volume, por exemplo, de tecido da pele, isto é, para aumentar o referido tecido da pele, e / ou para corrigir rugas moderadas ou profundas da pele.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de uma composição, tal como um gel, a composição compreendendo um primeiro polímero reticulado, opcionalmente, um segundo polímero, o segundo polímero pode ser reticulado ou não reticulado, e água, **caracterizado** por o primeiro e o segundo polímero serem selecionados a partir de um polissacarídeo, que compreende pelo menos as etapas (i), (ii) e (iv) e, opcionalmente a etapa (iii):

(i) reticular uma mistura compreendendo o primeiro polímero e água;

(ii) subsequente à reticulação na etapa (i), finalizar a reticulação;

(iii) opcionalmente, combinar o produto obtido na etapa (ii) com o segundo polímero;

(iv) submeter o produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) para diálise;

em que a referida etapa de diálise compreende etapas (iv.1) a (iv.3):

(iv.1) extrusar o produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, em que o tamanho de malha da segunda peneira é menor do que o tamanho da malha da primeira peneira; ou

extrusar o produto obtido na etapa (ii) ou etapa (iii) através de uma primeira peneira e subsequentemente extrudindo o

produto extrudido a partir da primeira peneira através de uma segunda peneira, e subsequentemente extrudindo o produto extrudido a partir da segunda peneira através de uma terceira peneira, em que o tamanho da malha da segunda peneira é menor do que o tamanho da malha da primeira peneira, e o tamanho da malha da terceira peneira é menor do que o tamanho de malha da segunda peneira;

(iv.2) encher o produto obtido na etapa (iv.1) numa membrana de diálise;

(iv.3) submeter a membrana cheia obtida na etapa (iv.2) a uma solução de diálise,

em que a primeira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 200 a 600 μm ; e a segunda peneira tem um tamanho de malha na faixa de 100 a 400 μm ; e a terceira peneira tem um tamanho de malha na faixa de 50 a 300 μm .

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o primeiro e o segundo polímero poderem ser os mesmos ou poderem ser diferentes uns dos outros.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** por o segundo polímero não ser reticulado.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** por o primeiro e o segundo polímero serem selecionados a partir de um ácido hialurônico e/ou um sal de sódio do mesmo.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** por o primeiro polímero usado na etapa (i) ter um peso molecular Mw de 2,5 MDa até menos do que 3,0 MDa.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** por o segundo polímero utilizado na etapa (iii) ter um peso molecular de pelo menos 3,0 MDa.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizado** por o peso do segundo polímero com base no peso do primeiro polímero ser menos do que 5%, ou menos do que 4%, por exemplo, está na gama de 0,01 a 5%, ou está na gama de 0,1 a 4%, ou está na gama de 0,1 a 2,5%, ou 0,2 a 2,0%, ou de 0,5 a 1,5%.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** por compreender ainda a etapa (v):

(v) misturar um anestésico e/ou anti-arrítmico, tais como lidocaína, ou cloridrato de lidocaína, lidocaína ou cloridrato mono-hidratado, ou tetracaína, ou lidocaína e tetracaína, ao produto obtido na etapa (iv).

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, **caracterizado** por compreender ainda a etapa (vi):

(vi) encher o produto obtido na etapa (iv) ou etapa (v) em uma seringa e esterilizá-la.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado** por a etapa (ii) compreender a etapa (ii.1), ou as etapas (ii.1) e (ii.2):

(ii.1) submeter o produto obtido na etapa (i) a um ácido;

(ii.2) extrusar o produto obtido na etapa (ii.1); ou

extrusar o produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira; ou

extrusar o produto obtido na etapa (ii.1) através de uma peneira com um tamanho de malha na faixa de 500-600 μm , por exemplo, 558,8 μm .