



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2016/05/11
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2016/11/17
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2017/11/10
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2016/060609
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2016/180904
(30) Priorité/Priority: 2015/05/11 (FR15/54203)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61L 27/20* (2006.01),
A61K 31/045 (2006.01), *A61K 31/135* (2006.01),
A61K 31/167 (2006.01), *A61K 31/245* (2006.01),
A61K 31/381 (2006.01), *A61K 31/40* (2006.01),
A61K 31/445 (2006.01), *A61K 31/4453* (2006.01),
A61K 31/45 (2006.01), *A61K 31/451* (2006.01),
A61K 31/728 (2006.01), *A61K 47/26* (2006.01),
A61K 47/36 (2006.01), *A61K 8/34* (2006.01),
A61K 8/73 (2006.01), *A61K 9/00* (2006.01),
A61L 27/52 (2006.01), *A61L 27/54* (2006.01),
A61P 17/02 (2006.01), *A61P 19/00* (2006.01),
A61Q 19/08 (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:

(54) Titre : COMPOSITIONS COMPRENANT AU MOINS UN POLYOL ET AU MOINS UN ANESTHESIQUE
(54) Title: COMPOSITIONS COMPRISING AT LEAST ONE POLYOL AND AT LEAST ONE ANAESTHETIC

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention concerne une composition aqueuse stérilisée injectable, comprenant au moins un acide hyaluronique, au moins un polyol et au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés. L'invention concerne également un procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques d'une composition aqueuse injectable stérilisée à la chaleur. L'invention concerne également un procédé de fabrication d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, ainsi que des utilisations de ladite composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention.



(71) Demandeurs(suite)/Applicants(continued): LABORATOIRES VIVACY, FR

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): VITALLY, GUY, FR; BON BETEMPS, JEREMIE, FR

(74) Agent: BENOIT & COTE INC.

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 novembre 2016 (17.11.2016)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2016/180904 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61L 27/20 (2006.01)	A61K 31/167 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)	A61K 31/245 (2006.01)
A61L 27/52 (2006.01)	A61K 31/381 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)	A61K 31/445 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)	A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)	A61K 31/45 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)	A61K 31/451 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)	A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)	A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)	A61P 19/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2016/060609

(22) Date de dépôt international :

11 mai 2016 (11.05.2016)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

15/54203 11 mai 2015 (11.05.2015) FR

(71) Déposant : **LABORATOIRES VIVACY** [FR/FR]; 252
rue Douglas Engelbart, Archamps Technopole, 74160 Ar-
champs (FR).

(72) Inventeurs : **VITALLY, Guy**; 267 Rue du Vert Village,
73370 Le Bourget-du-lac (FR). **BON BETEMPS, Jéré-**
mie; Les Côteaux d'Albens, 73410 Albens (FR).

(74) Mandataire : **TRIPOZ, Inès**; Le Pôle Sud, 22 rue Seguin,
69002 Lyon (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publiée :

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

(54) Title : COMPOSITIONS COMPRISING AT LEAST ONE POLYOL AND AT LEAST ONE ANAESTHETIC

(54) Titre : COMPOSITIONS COMPRENANT AU MOINS UN POLYOL ET AU MOINS UN ANESTHESIQUE

(57) Abstract : The invention relates to an injectable sterilized aqueous composition comprising at least one hyaluronic acid, at least one polyol and at least one local anaesthetic chosen from the group made up of benzocaine, chlorprocaine, procaine, etidocaine, ap-tocaine, chlorobutanol, diamocaine, dyclonine, guafecainol, polidocanol, articaine, bupivacaine, ropivacaine, tetracaine and pramo-caine, and salts thereof and isolated isomers thereof. The invention also relates to a process for adapting the rheological properties of a heat-sterilized injectable aqueous composition. The invention also relates to a process for producing an injectable sterilized aqueous composition according to the invention, and also to uses of said injectable sterilized aqueous composition according to the invention.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition aqueuse stérilisée injectable, comprenant au moins un acide hyaluronique, au moins un polyol et au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'etidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés. L'invention concerne également un procédé d'adapta-tion des propriétés rhéologiques d'une composition aqueuse injectable stérilisée à la chaleur. L'invention concerne également un pro-cédé de fabrication d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, ainsi que des utilisations de ladite composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention.



WO 2016/180904 A1

Compositions comprenant au moins un polyol et au moins un anesthésique

[0001] L'invention concerne le domaine des gels et hydrogels biodégradables utilisés en tant que biomatériaux et plus particulièrement dans les domaines médicaux et esthétiques.

[0002] L'acide hyaluronique est utilisé depuis plus de quinze ans dans le domaine de l'esthétique, où il a prouvé son innocuité et son efficacité. A ce jour, sur le marché des gels de comblement à visée esthétique ou « fillers », les gels à base d'acide hyaluronique réticulé d'origine biofermentaire sont les produits les plus utilisés.

[0003] Parmi les applications médicales on citera par exemple les injections pour remplacer les liquides biologiques déficients par exemple dans les articulations pour remplacer le liquide synovial, l'injection suite à une chirurgie pour éviter les adhésions péritonéales, les injections périurétrales pour traiter l'incontinence et les injections suite à une chirurgie de la presbytie.

[0004] Parmi les applications esthétiques on citera par exemple les injections pour le comblement des rides, des ridules et des défauts cutanés ou l'augmentation des volumes par exemple les lèvres, les pommettes, etc.

[0005] L'utilisation de l'acide hyaluronique d'origine biofermentaire dans les domaines tels que le comblement de rides, la viscosupplémentation, le traitement ophtalmique ou encore le traitement de l'incontinence urinaire est d'autant plus reconnue et appréciée que de par sa présence naturelle dans le corps humain, et plus particulièrement dans le derme, le liquide synovial et le vitré, les risques dus aux effets secondaires sont minimisés.

[0006] De nombreuses demandes de brevet ou publications ont été déposées ou publiées sur des compositions à base d'acide hyaluronique comprenant, outre l'acide hyaluronique, des actifs ou des excipients pour modifier ou améliorer les propriétés de la composition en fonction des applications particulières.

[0007] Par exemple la demande WO 2013/186493 divulgue des compositions d'acide hyaluronique incluant un sucrose octasulfate et la demande WO 2014/032804 divulgue des compositions d'acide hyaluronique incluant un dérivé de vitamine C.

[0008] Egalement, des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant un polyol sont décrites dans l'art antérieur.

[0009] Dans la demande WO 2007/077399 au nom d'ANTEIS, des compositions à usage dermatologique à base d'acide hyaluronique ou l'un de ses sels et d'un polyol sont présentées. L'ajout de polyol a pour effet de limiter la dégradation des propriétés rhéologiques des compositions lors de la stérilisation à la chaleur humide.

[00010] La demande WO 2008/068297 au nom de PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE décrit des effets de protection, notamment *in vivo* de l'adjonction de mannitol à des compositions d'acide hyaluronique.

5 [00011] La demande WO 2007/128923, au nom d'ANTEIS décrit la préparation d'un gel biocompatible comprenant du glycérol.

[00012] La demande WO 2010/136694 au nom d'ANTEIS divulgue une composition injectable à base d'acide hyaluronique réticulé, contenant du glycérol, la composition étant stérilisée par chaleur humide.

10 [00013] Enfin la publication de Belda (Belda et al, 2005, *J. Cataract Refract. Surg.*, 31 : 1213-1218), s'intitulant "Hyaluronic acid combined with mannitol to improve protection against free-radical endothelial damage: Experimental Model", détaille les effets, notamment les effets *in vivo*, de l'adjonction de mannitol dans des compositions à base d'acide hyaluronique.

15 [00014] Il est par ailleurs connu de rajouter dans les produits de comblement des anesthésiques locaux pour limiter la douleur à l'injection.

[00015] Certaines demandes de brevet et publications portent ainsi sur des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant de la lidocaïne.

20 [00016] La demande WO 93/12801 au nom de REINMULLER décrit des gels pour traiter les plaies et les cicatrices chéloïdes par injection sous-cutanée. L'exemple 1 de cette demande est relatif à une composition à base d'acide hyaluronique de type « hylagel » (BIOMATRIX), et contenant de la lidocaïne.

25 [00017] L'article de WAHL, (G. Wahl, G., *J. Cosme. Dermatol.* 7:298-303 (2008)), intitulé « European evaluation of a new hyaluronic acid filler incorporating lidocaine », est relatif à l'incorporation de lidocaïne dans des compositions de comblement à base d'acide hyaluronique. Les résultats présentés sont relatifs à des essais effectués en utilisant JUVEDERM ULTRA® qui est un produit de comblement à base d'acide hyaluronique réticulé. Selon cet article, plus de 87% des patients ont signalé avoir moins mal lors de l'injection de compositions incorporant de la lidocaïne.

30 [00018] La demande FR 2 979 539 au nom de TEOXANE divulgue également une composition à base d'acide hyaluronique comprenant de la lidocaïne.

[00019] Enfin, un certain nombre de produits à base d'acide hyaluronique comprenant de la lidocaïne sont commercialisés, par exemple JUVEDERM®, RESTYLANE®, EMERVEL LIDOCAINE®, TEOSYAL SENSE® etc.

35 [00020] D'autres anesthésiques que la lidocaïne sont également utilisés, par exemple, une demande de brevet EP 2 581 079 au nom de BIOPOLYMER décrit des compositions à base d'acide hyaluronique et de prilocaïne, présentant un profil de relargage rapide de la prilocaïne.

[00021] Dans la demande WO 2015/015407 au nom de TEOXANE, des compositions à base d'acide hyaluronique non réticulé et partiellement réticulé comprenant de la mépivacaïne ou de la lidocaïne sont divulguées.

5 [00022] Dans la demande EP2484387 au nom de Q-MED, des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant un dérivé de vitamine C ainsi qu'un anesthésique local sont présentées. Dans cette demande, l'anesthésique local a un effet de limitation de la dégradation de certaines propriétés rhéologiques lors de l'autoclavage, alors que le dérivé de vitamine C a un effet contraire.

10 [00023] Les anesthésiques locaux sont parfois utilisés en association avec des polyols.

[00024] Des compositions à base d'acide hyaluronique comprenant à la fois du mannitol et de la lidocaïne sont commercialisées, c'est par exemple le cas de la gamme STYLAGE® commercialisée par VIVACY.

15 [00025] Dans la demande WO 2005/067994 au nom d'ANIKA THERAPEUTICS, des gels à base d'acide hyaluronique qui comprennent notamment de la lidocaïne sont décrits. L'exemple 21 divulgue que sur les compositions testées, la lidocaïne peut avoir un effet de limitation de la dégradation de certaines propriétés rhéologiques lors de la stérilisation par la chaleur humide (par rapport à une même composition stérilisée ne comprenant pas de lidocaïne).

20 [00026] Dans la demande WO 2010/015901 au nom d'ALLERGAN, et en particulier dans l'exemple 4, de la lidocaïne est ajoutée à un certain nombre de compositions à base d'acide hyaluronique réticulé. Quelle que soit la composition d'acide hyaluronique, l'ajout de lidocaïne n'a pas pour effet d'améliorer les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur, sans pour autant avoir un effet de dégradation de ces dites propriétés rhéologiques.

25 [00027] Dans la demande WO 2010/052430 au nom d'ANTEIS, une composition à base d'acide hyaluronique comprenant un mélange glycérol/sorbitol ainsi que de la lidocaïne est décrite. Selon cette demande, l'ajout de lidocaïne dans des compositions comprenant déjà un mélange glycérol/sorbitol a pour effet de limiter la dégradation des propriétés rhéologiques des compositions lors de l'autoclavage.

30 [00028] En conclusion, l'art antérieur divulgue que l'ajout de(s) polyol(s) exemplifié(s) a pour effet de limiter la dégradation des propriétés rhéologiques d'une composition à base d'acide hyaluronique lors de la stérilisation à la chaleur. Par ailleurs, les propriétés antioxydantes des polyols permettent une meilleure rémanence *in vivo*, et ces propriétés confèrent un certain nombre d'avantages aux compositions.

35 [00029] En revanche, s'agissant de la lidocaïne, l'art antérieur divulgue des effets contradictoires, l'ajout de lidocaïne ayant pour conséquence soit de limiter la

dégradation, soit d'entraîner une dégradation des propriétés rhéologiques, soit de n'avoir que peu d'effets lors de la stérilisation à la chaleur.

[00030] Comme expliqué dans l'art antérieur, l'adjonction de polyols est bénéfique *in vivo*. En particulier, leurs effets anti-oxydants et anti-radicaux libres sont particulièrement bénéfiques, en particulier pour les cellules et les séquences d'ADN. En outre, ils améliorent la rémanence des gels *in vivo*, donc il existe un besoin de compositions comprenant des polyols.

[00031] De manière générale, la limitation de la dégradation de certaines propriétés rhéologiques provoquée par l'ajout de polyol est bien connue de l'art antérieur, mais peut présenter un inconvénient pour les compositions à base d'acide hyaluronique destinées à être injectées car leur viscosité et/ou leurs propriétés viscoélastiques peuvent ne plus être en adéquation avec les spécifications des produits injectables. En particulier des difficultés à l'injection peuvent apparaître et les propriétés rhéologiques peuvent être trop différentes de celles des tissus environnants.

[00032] S'agissant de l'adaptation des propriétés rhéologiques vis-à-vis de celles des tissus environnants, celle-ci permet la limitation des phénomènes inflammatoires et des sensations de gêne et de présence d'un corps étranger.

[00033] Il existe donc un besoin d'obtenir des compositions à base d'acide hyaluronique présentant toutes les propriétés liées à l'adjonction d'au moins un polyol, tout en permettant d'adapter leurs propriétés rhéologiques aux spécifications des produits injectables, lors de la stérilisation par la chaleur, en particulier par la chaleur humide.

[00034] De façon surprenante, la demanderesse a montré que l'incorporation d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés, à une composition aqueuse stérilisée à base d'acide hyaluronique comprenant déjà au moins un polyol avait pour effet de permettre l'adaptation des propriétés rhéologiques de la composition lors de la stérilisation, c'est-à-dire la diminution du module élastique G' , du module visqueux G'' et/ou de la viscosité η .

[00035] Dans un mode de réalisation, l'anesthésique local peut être choisi dans la famille des amino-amides constituée par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00036] Dans un mode de réalisation, l'anesthésique local peut être choisi dans la famille des amino-esters constituée par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00037] Dans un mode de réalisation, l'anesthésique local peut être choisi dans la famille des amino-éthers constituée par la diamocaïne, le guafécaïmol, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

5 [00038] Dans un mode de réalisation, l'anesthésique local peut être choisi dans la famille constituée par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00039] Ceci est particulièrement avantageux dans le domaine des compositions injectables à base d'acide hyaluronique. En effet, cela permet d'obtenir des compositions dont les propriétés rhéologiques sont proches de celles des tissus environnants.

10 [00040] Ceci est particulièrement avantageux dans le domaine des compositions injectables à base d'acide hyaluronique. En effet, cela permet d'obtenir des compositions dont la rhéologie sous faible contrainte ou au repos peut être adaptée à celle des tissus environnants, résistantes *in vivo* (grâce notamment au(x) polyol(s)), et ne provoquant pas de douleur significative lors de l'injection (présence d'au moins un anesthésique local), ce qui est un effet supplémentaire particulièrement apprécié et recherché.

15 [00041] Enfin, lorsque les compositions selon l'invention sont confrontées à des hauts taux de cisaillement, retrouvés par exemple :

- lors de l'injection ;
- lors de frictions de la peau une fois la composition injectée (toilette, expressions du visage, etc.) ;

20 [00042] elles se comportent de manière similaire aux mêmes compositions ne comprenant pas l'au moins un anesthésique local, ce qui est également surprenant. Ainsi, l'injectabilité est similaire, et par exemple les expressions du visage restent les mêmes qu'avec une composition ne comprenant pas l'au moins un anesthésique local.

25 [00043] On appelle « acide hyaluronique », l'acide hyaluronique, réticulé ou non réticulé, seul ou en mélange, éventuellement modifié chimiquement par substitution, seul ou en mélange, éventuellement sous forme de l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[00044] On appelle « anesthésique local », un anesthésique local ou l'un de ses sels, seuls ou en mélange.

30 [00045] L'anesthésique local peut être choisi dans la famille des amino-amides constituée par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés, dans la famille des amino-esters constituée par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés, dans la famille des amino-éthers constituée par la diamocaïne, le guafécaïmol, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

35

[00046] Dans d'autres modes de réalisation, l'anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels et leurs isomères isolés.

5 [00047] Dans le cadre de la présente invention, les anesthésiques locaux de la famille des amino-amides sont tout particulièrement préférés.

[00048] De façon générale dans le texte de cette demande, les bornes d'un domaine de valeurs sont comprises dans ce domaine, notamment dans l'expression «compris(e(s)) entre ... et ...».

10 [00049] On appelle « Mw » ou « masse moléculaire », la masse moléculaire moyenne en poids des polymères, mesurée en Daltons.

[00050] Dans la présente invention, le taux de réticulation X, est défini comme étant égal au rapport :

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

15 [00051] On appelle « quantité équivalente » soit une quantité équivalente en masse, en moles ou de biodisponibilité équivalente.

[00052] On appelle « propriétés rhéologiques », le module élastique (G'), le module visqueux (G'') et/ou la viscosité dynamique (η).

20 [00053] On appelle « dégradation des propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur », la diminution, en valeur, de la caractéristique mesurée, par rapport à une composition ne comprenant pas l'au moins un polyol et/ou l'au moins un anesthésique local. Les principales caractéristiques mesurées sont le module élastique (G'), le module visqueux (G'') et/ou la viscosité dynamique (η). Lorsqu'il s'agit du module élastique (G'), la valeur qui diminue est celle s'exprimant en Pa.s. Lorsqu'il s'agit de la viscosité dynamique (η), la valeur qui diminue est celle s'exprimant en Pa.s. Lorsqu'il s'agit du module visqueux (G''), la valeur qui diminue est celle s'exprimant en Pa.s.

25 [00054] On appelle « injectabilité », la faculté d'une composition injectable à être injectée. La plupart du temps, l'injectabilité s'exprime en Newton (N) pour injecter avec une aiguille de 27G1/2 avec une vitesse du piston de 13 mm/minute. Une bonne injectabilité se traduit par une force (N) faible, et inversement, plus la force (N) est importante, moins l'injectabilité est aisée. L'injectabilité peut être aussi appelée « force d'extrusion ».

30 [00055] L'invention concerne une composition aqueuse stérilisée injectable, comprenant au moins un acide hyaluronique, au moins un polyol et au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le

guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00056] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi
5 dans le groupe des anesthésiques locaux de la famille des amino-amides.

[00057] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local de la famille des amino-amides est choisi dans le groupe constitué par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

10 [00058] Dans le cadre de la présente invention, les anesthésiques locaux de la famille des amino-amides sont préférés. L'articaïne est particulièrement préférée.

[00059] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne,
15 l'aptocaïne, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00060] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne,
20 l'aptocaïne, la diamocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00061] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-amides constituée par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la
25 bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00062] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-esters constituée par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

30 [00063] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des aminoéthers constituée par la diamocaïne, le guafécaïmol, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00064] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable
35 selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille constituée par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00065] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne et leurs sels.

5 [00066] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne.

[00067] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la
10 chloroprocaïne.

[00068] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaïne.

[00069] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est
15 l'étidocaïne.

[00070] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine,
20 le guafécaïinol, le polidocanol, et leurs sels et leurs isomères isolés.

[00071] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne.

[00072] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le
25 chlorobutanol.

[00073] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne.

30 [00074] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine.

[00075] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le
35 guafécaïinol.

[00076] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol.

5 [00077] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par l'articaine, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

10 [00078] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaine.

[00079] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne.

15 [00080] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne.

[00081] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne.

20 [00082] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne.

25 [00083] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[00084] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

30 [00085] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,001 et 0,5.

[00086] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,01 et 0,4.

35 [00087] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,1 et 0,3.

- [00088] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,06.
- 5 [00089] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,07.
- [00090] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,12.
- 10 [00091] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 0,01 MDa et 5 MDa.
- [00092] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique
- 15 est comprise dans un intervalle de 0,1 MDa et 3,5 MDa.
- [00093] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 3 MDa.
- [00094] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est
- 20 caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 2 MDa.
- [00095] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 1 MDa.
- 25 [00096] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 2 MDa.
- [00097] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique
- 30 est de 3 MDa.
- [00098] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend au moins un acide hyaluronique modifié chimiquement par substitution, réticulé ou non réticulé, ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [00099] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable
- 35 selon l'invention comprend au moins un acide hyaluronique doublement réticulé tel que décrit dans la demande de brevet WO 2000/046253 au nom de Fermentech Medical Limited.

[000100] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulé et non réticulé.

5 [000101] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés.

[000102] Dans un mode de réalisation, le mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés est un mélange monophasique tel que celui décrit dans la demande de brevet WO 2009/071697 au nom de la demanderesse.

10 [000103] Dans un mode de réalisation, le mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés est un mélange obtenu par mélange de plusieurs acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, de masses moléculaires différentes préalablement à leur réticulation, tel que décrit dans la demande de brevet WO 2004/092222 au nom de Cornéal Industrie.

15 [000104] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend au moins un acide hyaluronique, ou l'un de ses sels, substitué par un groupement apportant des propriétés lipophile ou hydratante, comme par exemple les acides hyaluroniques substitués tels que décrits dans la demande de brevet FR 2 983 483 au nom de la demanderesse.

20 [000105] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce qu'au moins un acide hyaluronique est sous forme de sel de sodium ou de potassium.

[000106] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique
25 co-réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000107] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 2 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000108] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 4 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

[000109] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable
35 selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 5 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

[000110] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 10 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000111] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

[000112] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide
10 hyaluronique est comprise entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000113] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique est supérieure ou égale à 1 % en poids par rapport au poids total de ladite
15 composition.

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

[000114] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe
20 constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.

[000115] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe
25 constitué par le mannitol, le sorbitol, le maltitol et le glycérol, seul ou en mélange.

[000116] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol et le maltitol, seul ou en mélange.

[000117] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol.
30

[000118] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol.

[000119] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol.

35 [000120] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol.

[000121] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que qu'elle comprend au moins du mannitol et du sorbitol.

5 [000122] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que qu'elle comprend au moins du mannitol et du maltitol.

[000123] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g.

10 [000124] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000125] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po]
15 est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

[000126] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

[000127] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po]
20 est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000128] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

25 [000129] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000130] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po]
30 est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000131] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000132] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa
35 concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

[000133] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000134] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000135] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

10 [000136] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000137] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa
15 concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000138] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

20 [000139] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

[000140] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

25 [000141] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000142] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa
30 concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

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

35 [000144] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

- [000145] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- 5 [000146] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000147] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 10 [000148] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000149] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa
- 15 concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000150] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000151] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable
- 20 selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000152] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 25 [000153] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000154] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa
- 30 concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000155] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.
- 35 [000156] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un

anesthésique local [AL] est comprise entre 0,05 mg/g et 45 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000157] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,1 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000158] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,2 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

[000159] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,5 mg/g et 20 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000160] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000161] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000162] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000163] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.

[000164] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 2 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000165] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un

anesthésique local [AL] est comprise entre 6 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000166] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 1 mg/g de poids total de ladite composition.

[000167] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 3 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000168] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 4 mg/g de poids total de ladite composition.

[000169] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 5 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000170] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000171] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 10 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000172] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000173] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000174] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000175] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000176] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000177] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000178] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000179] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000180] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000181] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000182] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000183] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000184] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000185] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000186] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000187] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000188] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est
15 l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000189] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 1
20 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000190] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000191] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000192] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable
30 selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins du anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000193] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins du anesthésique local est le
35 chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000194] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins du anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000195] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins du anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000196] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000197] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000198] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000199] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000200] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000201] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000202] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000203] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000204] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000205] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000206] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000207] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000208] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000209] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000210] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000211] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000212] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaine [ARTI], et que la concentration en articaine [ARTI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000213] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaine [ARTI], et que la concentration en articaine [ARTI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000214] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaine [ARTI], et que la concentration en articaine [ARTI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000215] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaine [ARTI], et que la concentration en articaine [ARTI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000216] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000217] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000218] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000219] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000220] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000221] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000222] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000223] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000224] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000225] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000226] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000227] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000228] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000229] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000230] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000231] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000232] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po]/[AL] \leq 5000$.

- 15 [000233] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,002 et 500 ; $0,002 \leq [Po]/[AL] \leq 500$.

- 20 [000234] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,02 et 50 ; $0,02 \leq [Po]/[AL] \leq 50$.

[000235] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 1 et 20 ; $1 \leq [Po]/[AL] \leq 20$.

- 25 [000236] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 3 et 15 ; $3 \leq [Po]/[AL] \leq 15$.

- 30 [000237] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 4 et 8 ; $4 \leq [Po]/[AL] \leq 8$.

- 35 [000238] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 10 et 13 ; $10 \leq [Po]/[AL] \leq 13$.

[000239] Dans un mode de réalisation, la composition selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA]/[AL] \leq 50$.

5 [000240] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,5 et 40, $0,5 \leq [HA]/[AL] \leq 40$.

10 [000241] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 1 et 30, $1 \leq [HA]/[AL] \leq 30$.

15 [000242] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 2 et 20, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20$.

20 [000243] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre $7/3$ et $26/3$, $7/3 \leq [HA]/[AL] \leq 26/3$.

[000244] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 2 et $20/3$, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20/3$.

25 [000245] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 2 et $10/3$, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 10/3$.

30 [000246] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est de 20.

35 [000247] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est de $26/3$.

[000248] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 20/3.

- 5 [000249] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 10/3.

- 10 [000250] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 7/3.

- 15 [000251] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 2.

- 20 [000252] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide, le rayonnement gamma (γ), ou par faisceau d'électron accélérés (Electron-beam).

[000253] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée par la chaleur.

- 25 [000254] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par autoclavage à la vapeur.

- 30 [000255] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température de 121 à 134°C, pendant une durée adaptée à la température.

[000256] Par exemple la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température comprise entre 127 et 130°C pendant une durée comprise entre 1 et 20 min.

- 35 [000257] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par irradiation par rayonnements gamma (γ).

[000258] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un composé additionnel.

5 [000259] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 100 mg/g de poids total de ladite composition.

[000260] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 1 et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000261] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone, ci-après DMS.

[000262] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un
15 sel hydrosoluble de sucrose octasulfate, ci-après SOS.

[000263] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un dérivé de vitamine C.

[000264] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un
20 sel d'ascorbyl phosphate de magnésium, ci-après MAP.

[000265] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartient à la famille des catécholamines.

25 [000266] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartenant à la famille des catécholamines, est l'épinéphrine.

[000267] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé
30 additionnel [CA] est comprise entre 0,01 et 10 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000268] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de
35 ladite composition.

[000269] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est la

diméthyl sulfone et sa concentration est comprise entre 1 et 10 mg/g en poids total de ladite composition.

[000270] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un
5 sel hydrosoluble de sucrose octasulfate et sa concentration est comprise entre 1 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000271] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un
10 sel d'ascorbyl phosphate de magnésium et sa concentration est comprise entre 0,3 et 20 mg/g en poids total de ladite composition.

[000272] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un anesthésique local est libéré librement *in vivo*.

[000273] L'invention concerne également un procédé d'adaptation des propriétés
15 rhéologiques d'une composition aqueuse injectable stérilisée comprenant au moins un acide hyaluronique et au moins un polyol, caractérisé en ce qu'il comprend l'ajout à ladite composition, avant l'étape de stérilisation, d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol,
20 l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000274] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe des anesthésiques locaux de la famille des amino-amides.

25 [000275] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local de la famille des amino-amides est choisi dans le groupe constitué par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés. Dans le cadre de la présente invention, les anesthésiques locaux de la famille des
30 amino-amides sont préférés. L'articaïne est particulièrement préférée.

[000276] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, l'articaïne, la
35 bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000277] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local

est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne, l'aptocaïne, la diamocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

5 [000278] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne et leurs sels.

10 [000279] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-amides constituée par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

15 [000280] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-esters constituée par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000281] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des aminoéthers constituée par la diamocaïne, le guafécaïinol, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

20 [000282] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille constitué par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels et leurs isomères isolés.

25 [000283] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne.

[000284] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaïne.

30 [000285] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaïne.

35 [000286] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne.

[000287] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local

est choisi dans le groupe constitué par l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïinol, le polidocanol, et leurs sels et leurs isomères isolés.

5 [000288] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne.

[000289] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le chlorobutanol.

10 [000290] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne.

[000291] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine.

15 [000292] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïinol.

20 [000293] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol.

[000294] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

25 [000295] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaïne.

30 [000296] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne.

[000297] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne.

35 [000298] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne.

[000299] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne.

5 [000300] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique est un acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000301] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique est un acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

10 [000302] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,001 et 0,5.

15 [000303] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,01 et 0,4.

[000304] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X compris entre 0,1 et 0,3.

20 [000305] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,06.

[000306] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,07.

25 [000307] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,12.

30 [000308] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 0,01 MDa et 5 MDa.

[000309] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 0,1 MDa et 3,5 MDa.

35 [000310] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 3 MDa.

[000311] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est comprise dans un intervalle de 1 MDa et 2 MDa.

5 [000312] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 1 MDa.

[000313] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 2 MDa.

10 [000314] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 3 MDa.

[000315] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que ladite composition comprend au moins un acide hyaluronique modifié chimiquement par substitution, réticulé ou non réticulé, ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

15 [000316] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend au moins un acide hyaluronique doublement réticulé tel que décrit dans la demande de brevet WO 2000/046253 au nom de Fermentech Medical Limited.

[000317] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulé et non réticulé.

25 [000318] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés.

[000319] Dans un mode de réalisation, le mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés est un mélange monophasique tel que celui décrit dans la demande de brevet WO 2009/071697 au nom de la demanderesse.

30 [000320] Dans un mode de réalisation, le mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés est un mélange obtenu par mélange de plusieurs acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, de masses moléculaires différentes préalablement à leur réticulation, tel que décrit dans la demande de brevet WO 2004/092222 au nom de Cornéal Industrie.

35 [000321] Dans un mode de réalisation, la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention comprend au moins un acide hyaluronique, ou l'un de ses sels, substitué par un groupement apportant des propriétés lipophile ou hydratante, comme

par exemple les acides hyaluroniques substitués tels que décrits dans la demande de brevet FR 2 983 483 au nom de la demanderesse.

[000322] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce qu'au moins un acide hyaluronique
5 est sous forme de sel de sodium ou de potassium.

[000323] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un acide hyaluronique est un acide hyaluronique co-réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000324] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés
10 rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 2 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000325] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins
15 un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 4 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

[000326] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins
20 un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 5 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

[000327] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins
un acide hyaluronique [HA] est comprise entre 10 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000328] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

[000329] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins
30 un acide hyaluronique est comprise entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000330] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins
un acide hyaluronique est supérieure ou égale à 1 % en poids par rapport au poids total
35 de ladite composition.

[000331] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000332] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.

10 [000333] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol, le maltitol et le glycérol, seul ou en mélange.

[000334] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol et le maltitol, seul ou en mélange.

15 [000335] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol.

20 [000336] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol.

[000337] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol.

25 [000338] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol.

[000339] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que ladite composition comprend au moins du mannitol et du sorbitol.

30 [000340] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que ladite composition comprend au moins du mannitol et du maltitol.

35 [000341] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g.

- [000342] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 5 [000343] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000344] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- 10 [000345] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000346] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- 15 [000347] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000348] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 20 [000349] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 25 [000350] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- 30 [000351] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000352] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 35

[000353] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

- 5 [000354] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

- [000355] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 10

- [000356] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- 15

- [000357] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

- 20 [000358] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

- [000359] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 25

- [000360] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- 30

[000361] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

- 35 [000362] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le

maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000363] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

10 [000364] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000365] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

15 [000366] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le maltitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

20 [000367] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

25 [000368] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.

[000369] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 15 et 25 mg/g en poids total de ladite composition.

30 [000370] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

35 [000371] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.

[000372] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000373] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000374] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,05 mg/g et 45 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000375] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,1 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

[000376] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,2 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000377] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 0,5 mg/g et 20 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000378] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000379] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000380] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000381] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins

un anesthésique local [AL] est comprise entre 1 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.

[000382] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 2 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.

[000383] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est comprise entre 6 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.

[000384] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 1 mg/g de poids total de ladite composition.

[000385] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000386] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 4 mg/g de poids total de ladite composition.

[000387] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 5 mg/g de poids total de ladite composition.

[000388] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000389] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 10 mg/g de poids total de ladite composition.

[000390] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000391] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000392] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000393] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la benzocaïne [BENZ], et que la concentration en benzocaïne [BENZ] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000394] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000395] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000396] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000397] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la chloroprocaine [CHPR], et que la concentration en chloroprocaine [CHPR] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000398] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000399] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000400] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000401] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la procaine [PROC], et que la concentration en procaine [PROC] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000402] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000403] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000404] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000405] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'étidocaïne [ETID], et que la concentration en étidocaïne [ETID] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000406] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000407] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000408] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000409] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'aptocaïne [APTO], et que la concentration en aptocaïne [APTO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000410] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000411] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000412] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000413] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le chlorobutanol [CHLO], et que la concentration en chlorobutanol [CHLO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000414] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000415] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000416] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000417] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la diamocaïne [DIAM], et que la concentration en diamocaïne [DIAM] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000418] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[000419] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000420] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000421] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la dyclonine [DYCL], et que la concentration en dyclonine [DYCL] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000422] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000423] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000424] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000425] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le guafécaïmol [GUAF], et que la concentration en guafécaïmol [GUAF] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000426] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000427] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

[000428] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

- 5 [000429] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est le polidocanol [POLI], et que la concentration en polidocanol [POLI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 10 [000430] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaïne [ARTI], et que la concentration en articaïne [ARTI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 15 [000431] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaïne [ARTI], et que la concentration en articaïne [ARTI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 20 [000432] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaïne [ARTI], et que la concentration en articaïne [ARTI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000433] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est l'articaïne [ARTI], et que la concentration en articaïne [ARTI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

- 25 [000434] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- 30 [000435] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

- 35 [000436] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

[000437] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la bupivacaïne [BUPI], et que la concentration en bupivacaïne [BUPI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000438] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000439] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000440] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000441] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la ropivacaïne [ROPI], et que la concentration en ropivacaïne [ROPI] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000442] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000443] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

30 [000444] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

35 [000445] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la tétracaïne [TETRA], et que la concentration en tétracaïne [TETRA] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

[000446] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

5 [000447] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.

10 [000448] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.

15 [000449] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est la pramocaïne [PRAMO], et que la concentration en pramocaïne [PRAMO] est d'environ 3 mg/g de poids total de ladite composition.

20 [000450] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po]/[AL] \leq 5000$.

25 [000451] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,002 et 500 ; $0,002 \leq [Po]/[AL] \leq 500$.

30 [000452] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,02 et 50 ; $0,02 \leq [Po]/[AL] \leq 50$.

35 [000453] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 1 et 20 ; $1 \leq [Po]/[AL] \leq 20$.

[000454] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la

concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 3 et 15 ; $3 \leq [Po]/[AL] \leq 15$.

5 [000455] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 4 et 8 ; $4 \leq [Po]/[AL] \leq 8$.

10 [000456] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 10 et 13 ; $10 \leq [Po]/[AL] \leq 13$.

15 [000457] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA]/[AL] \leq 50$.

20 [000458] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,5 et 40, $0,5 \leq [HA]/[AL] \leq 40$.

[000459] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 1 et 30, $1 \leq [HA]/[AL] \leq 30$.

25 [000460] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre 2 et 20, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20$.

30 [000461] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : $[HA]/[AL]$ est compris entre $7/3$ et $26/3$, $7/3 \leq [HA]/[AL] \leq 26/3$.

35 [000462] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins

un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est compris entre 2 et 20/3, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 20/3$.

5 [000463] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est compris entre 2 et 10/3, $2 \leq [HA]/[AL] \leq 10/3$.

10 [000464] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 20.

15 [000465] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 26/3.

[000466] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 20/3.

20 [000467] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 10/3.

25 [000468] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 7/3.

30 [000469] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] : [HA]/[AL] est de 2.

35 [000470] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide, le rayonnement gamma (γ), ou par faisceau d'électron accélérés (Electron-beam).

[000471] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par autoclavage à la vapeur.

5 [000472] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température de 121 à 134°C, pendant une durée adaptée à la température.

10 [000473] Par exemple la stérilisation par autoclavage à la vapeur est réalisée à une température comprise entre 127 et 130°C pendant une durée comprise entre 1 et 20 min.

[000474] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape de stérilisation est effectuée par irradiation par rayonnements gamma (γ).

15 [000475] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que ladite composition comprend en outre au moins un composé additionnel.

20 [000476] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 100 mg/g de poids total de ladite composition.

[000477] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 1 et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

25 [000478] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone, ci-après DMS.

30 [000479] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate, ci-après SOS.

[000480] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est un dérivé de vitamine C.

35 [000481] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium, ci-après MAP.

[000482] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel appartient à la famille des catécholamines.

5 [000483] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel appartenant à la famille des catécholamines, est l'épinéphrine.

[000484] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,01 et 10 % en poids par rapport au
10 poids total de ladite composition.

[000485] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que la concentration en l'au moins un composé additionnel [CA] est comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

15 [000486] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone et sa concentration est comprise entre 1 et 10 mg/g en poids total de ladite composition.

[000487] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés
20 rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate et sa concentration est comprise entre 1 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000488] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés
25 rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium et sa concentration est comprise entre 0,3 et 20 mg/g en poids total de ladite composition.

[000489] Dans un mode de réalisation, le procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est libéré librement *in vivo*.

30 [000490] L'invention concerne également un procédé de fabrication d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes suivantes :

1) une étape d'hydratation dans une solution tampon à pH proche du pH physiologique des fibres d'au moins un acide hyaluronique ou l'un de ses
35 sels, seuls ou en mélange, pour obtenir un hydrogel ;

2) une étape d'incorporation d'au moins un polyol en solution aqueuse dans l'hydrogel obtenu à l'étape précédente ;

- 3) une étape d'incorporation d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétacaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés, dans l'hydrogel obtenu à l'étape précédente ;
- 4) une étape d'homogénéisation, et ;
- 5) une étape de stérilisation ;

lesdites étapes 2) et 3) pouvant être réalisées dans n'importe quel ordre ou simultanément.

[000491] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans le groupe des anesthésiques locaux de la famille des amino-amides.

[000492] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local de la famille des amino-amides est choisi dans le groupe constitué par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés. Dans le cadre de la présente invention, les anesthésiques locaux de la famille des amino-amides sont préférés. L'articaïne est particulièrement préférée.

[000493] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-amides constituée par l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000494] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des amino-esters constituée par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, la tétacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000495] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille des aminoéthers constituée par la diamocaïne, le guafécaïmol et la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000496] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est choisi dans la famille constituée par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels et leurs isomères isolés.

[000497] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est incorporé sous forme solide.

- [000498] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est incorporé sous forme de poudre.
- [000499] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un anesthésique local est incorporé sous la forme d'une solution.
- 5 [000500] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'acide hyaluronique est sous forme de fibres.
- [000501] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'acide hyaluronique est sous forme de paillettes.
- [000502] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
- 10 ce que la solution tampon est une solution aqueuse de tampon phosphate.
- [000503] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que le pH de la solution d'au moins un anesthésique local est ajusté à une valeur comprise entre 6,5 et 7 avant son introduction dans le gel et/ou hydrogel.
- [000504] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
- 15 ce que le pH du gel et/ou hydrogel est ajusté à une valeur comprise entre 7,7 et 8 avant l'incorporation d'au moins un anesthésique local dont le pH n'est pas ajusté.
- [000505] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que la solution d'au moins un anesthésique local est incorporé dans le gel selon le procédé décrit dans la demande de brevet WO 2010/015901 au nom d'ALLERGAN.
- 20 [000506] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape d'hydratation est réalisée à température ambiante.
- [000507] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape d'homogénéisation est réalisée à température ambiante.
- [000508] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
- 25 ce qu'il comprend en outre au moins une étape de conditionnement du mélange homogénéisé dans des seringues.
- [000509] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape de conditionnement du mélange homogénéisé dans des flacons uni-doses.
- 30 [000510] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape de stérilisation.
- [000511] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée après l'étape de conditionnement.
- [000512] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
- 35 ce que ladite étape de stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide, le rayonnement gamma(γ), ou par faisceau d'électrons accélérés (Electron-beam).

[000513] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée par la chaleur.

[000514] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée par autoclavage à la vapeur.

5 [000515] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée après le conditionnement par autoclavage à la vapeur.

[000516] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que ladite étape de stérilisation est effectuée après le conditionnement par irradiation
10 par rayonnement gamma (γ) ou par faisceau d'électrons accélérés (Electron-beam).

[000517] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que la stérilisation par autoclavage à la vapeur est effectuée après le conditionnement à une température de 121 à 134°C, pendant une durée adaptée à la température.

[000518] Par exemple la stérilisation par autoclavage à la vapeur est effectuée à une
15 température comprise entre 127 et 130°C pendant une durée comprise entre 1 et 20 min.

[000519] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape de réticulation.

[000520] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
20 ce qu'il comprend en outre au moins une étape de réticulation simultanée ou consécutive à l'étape 1.

[000521] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape de réticulation simultanée à l'étape 1.

[000522] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
25 ce qu'il comprend en outre au moins une étape de réticulation consécutive à l'étape 1.

[000523] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'au moins une étape de réticulation se situe entre l'étape d'hydratation et l'étape d'incorporation d'au moins un anesthésique local.

[000524] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
30 ce qu'au moins une étape de réticulation est réalisée au moyen d'au moins un agent de réticulation.

[000525] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un agent de réticulation est bi- ou polyfonctionnel.

[000526] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en
35 ce que l'au moins un agent de réticulation bi- ou polyfonctionnel est choisi dans le groupe constitué par l'éther d'éthylèneglycoldiglycidyle, l'éther de butanedioldiglycidyle (BDDE), l'éther de polyglycérolpolyglycidyle, l'éther de polyéthylèneglycoldiglycidyle,

l'éther de polypropylèneglycoldiglycidyle, un bis- ou polyépoxy tel que 1,2,3,4-diépoxybutane ou 1,2,7,8-diépoxyoctane, une dialkylsulfone, la divinylsulfone, le formaldéhyde, l'épichlorohydrine ou bien encore le glutaraldéhyde, les carbodiimides tels que par exemple le 1-éthyl-3-[3-diméthylaminopropyl]carbodiimide hydrochloride (EDC).

[000527] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'au moins un agent de réticulation bifonctionnel est l'éther de butanedioldiglycidyle (BDDE) ou le 1,2,7,8-diépoxyoctane.

[000528] Dans un mode de réalisation, le procédé de fabrication selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape de réticulation est mise en œuvre selon les techniques connues de l'homme du métier.

[000529] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend après l'étape de réticulation, au moins une étape de purification et lavage mise en œuvre selon les techniques connues de l'homme du métier.

[000530] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape d'incorporation d'au moins un polyol.

[000531] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que les polyols sont choisis dans le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.

[000532] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape de mélange d'une solution d'au moins un composé additionnel avec l'hydrogel obtenu à l'étape d'hydratation.

[000533] Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape de mélange d'une solution d'au moins un composé additionnel avec l'hydrogel obtenu à l'étape d'hydratation se situe avant l'étape d'homogénéisation.

Dans un mode de réalisation, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'étape de mélange d'une solution d'au moins un composé additionnel avec l'hydrogel obtenu à l'étape d'hydratation est réalisée à une température adaptée au procédé de fabrication. Dans un mode de réalisation elle est réalisée à température ambiante.

[000534] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition de comblement de rides, de correction de défauts cutanés ou volumatrice (pommettes, menton, lèvres).

[000535] Etant donné que l'utilisation concerne une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, l'ensemble des modes de réalisation applicables à la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est applicable à l'utilisation

de la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition de comblement de rides, de correction de défauts cutanés ou volumatrice (pommettes, menton, lèvres).

5 [000536] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition injectable dans une articulation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.

[000537] Etant donné que l'utilisation concerne une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, l'ensemble des modes de réalisation applicables à la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est applicable à l'utilisation
10 de la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition injectable dans une articulation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.

[000538] L'invention concerne également une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour son utilisation en remplacement ou en complément de
15 liquide synovial déficient.

[000539] L'invention concerne également un kit comprenant une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, conditionnée en seringues et stérilisée après conditionnement.

[000540] L'invention concerne également un kit comprenant une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, conditionnée en flacons uni-doses et stérilisée après conditionnement.
20

[000541] Etant donné que le kit comprend une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, l'ensemble des modes de réalisation applicables à la composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention est applicable au kit
25 comprenant une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, conditionnée en seringues ou en flacons uni-doses et stérilisée après conditionnement.

[000542] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention pour la formulation d'une composition de comblement de rides, de correction de défauts cutanés ou volumatrice (pommettes, menton, lèvres).
30

[000543] L'invention concerne également une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour son utilisation en comblement de rides et/ou en correction de défauts cutanés.

[000544] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention pour la formulation d'une composition injectable
35 dans une articulation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.

[000545] L'invention concerne également une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour son utilisation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.

5 [000546] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition pour le comblement de rides.

[000547] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour la formulation d'une composition de viscosupplémentation.

10 [000548] L'invention concerne également une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention, pour son utilisation en tant que médicament.

[000549] Les applications visées sont plus particulièrement les applications communément répandues dans le cadre des viscoélastiques injectables et des polysaccharides utilisés ou potentiellement utilisables dans les pathologies ou
15 traitements suivants :

- injections esthétiques au niveau du visage : de comblement de rides, défauts cutanés ou volumatrices (pommettes, menton, lèvres) ;
- injections volumatrices au niveau du corps : augmentation des seins et des fesses, augmentation du point G, vaginoplastie, reconstruction des lèvres vaginales,
20 augmentation de la taille du pénis ;
- traitement de l'arthrose, injection dans l'articulation en remplacement ou en complément du liquide synovial déficient ;
- injection péri-urétrale pour le traitement de l'incontinence urinaire par insuffisance sphinctérienne ;
- 25 - injection post-chirurgicale pour éviter les adhésions péritonéales notamment ;
- injection suite à une chirurgie de la presbytie par incisions sclérales au laser ;
- injection dans la cavité vitrénne ;
- injection au cours de la chirurgie de la cataracte ;
- injection dans les parties génitales.

30 [000550] Plus particulièrement, en chirurgie esthétique, en fonction de ses propriétés viscoélastiques et de rémanence, la composition aqueuse stérilisée injectable obtenue selon le procédé de l'invention pourra être utilisée :

- pour le comblement des rides fines, moyennes ou profondes, et être injectée avec des aiguilles de diamètre fin (27 Gauge par exemple) ;
- 35 - comme volumateur avec une injection par des aiguilles de diamètre plus important, de 22 à 26 Gauge par exemple, et plus longues (30 à 40 mm par exemple); dans ce

cas, son caractère cohésif permettra de garantir son maintien à l'emplacement de l'injection.

[000551] La composition aqueuse stérilisée injectable selon l'invention trouve également une application importante en chirurgie articulaire et en chirurgie dentaire pour le comblement des poches parodontales par exemple.

[000552] Ces exemples d'utilisation ne sont nullement limitatifs, la composition aqueuse stérilisée injectable selon la présente invention étant plus largement prévue pour :

- combler des volumes ;
- générer des espaces au sein de certains tissus, favorisant ainsi leur fonctionnement optimal ;
- remplacer des liquides physiologiques déficients.

EXEMPLES

a) Abréviations utilisées

[000553] Dans les exemples, les abréviations suivantes sont utilisées :

- AL : Anesthésique local ;
- Po : Polyol ;
- CA : Composé additionnel ;
- ARTI : articaïne ;
- BUPI : bupivacaïne ;
- PROC : procaïne ;
- ROPI : ropivacaïne ;
- HA : acide hyaluronique ;
- %G' : % d'évolution de la composante élastique G' par rapport à la composition de référence ;

Le pourcentage d'évolution de la composante élastique G' est défini comme étant :

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

avec Y = Pourcentage de perte à la stérilisation de la composante élastique G' de la composition de référence

et Y' = Pourcentage de perte à la stérilisation de la composante élastique G' de la composition testée.

- $\% \eta$: % d'évolution de la viscosité η par rapport à la composition de référence ;

Le pourcentage d'évolution de la viscosité η est défini comme étant :

$$5 \qquad \qquad \qquad \% \text{ d'amélioration } \eta = 100 * (Z-Z')/Z$$

avec Z = Pourcentage de perte à la stérilisation de la viscosité η de la composition de référence

et Z' = Pourcentage de perte à la stérilisation de la viscosité η de la composition
10 testée.

- MAL : maltitol ;
- MAN : mannitol.

b) Fabrication des gels

15

- Gels d'acide hyaluronique réticulé

[000554] Les gels comprenant de l'acide hyaluronique réticulé sont obtenus selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO 2009/071697 au nom de la demanderesse à partir de fibres de hyaluronate de sodium (NaHA) et d'éther de
20 butanedioldiglycidyle (BDDE).

- Anesthésiques locaux

[000555] Les anesthésiques locaux sont solubilisés dans une solution de tampon phosphate stabilisé avant leur incorporation dans les gels d'acide hyaluronique.

25

- Polyol

[000556] Le polyol est solubilisé dans une solution de tampon phosphate avant son incorporation dans les gels d'acide hyaluronique.

- Stérilisation

30 [000557] Les compositions ainsi obtenues sont conditionnées en seringues qui sont stérilisées par autoclavage à la vapeur ($T=121^{\circ}\text{C}$, 10 min).

c) Mesures des propriétés rhéologiques

[000558] Les composantes élastiques G' , des compositions comprenant de l'acide hyaluronique réticulé avant et après stérilisation par autoclavage à la vapeur ont été mesurées sur rhéomètre TA Instrument AR 2000 Ex, en oscillation à 25°C, les valeurs de la composante élastique G' étant relevées à une fréquence de 1 Hz.

[000324] La viscosité η des compositions est mesurée sur rhéomètre TA Instruments AR 2000 Ex, en contrainte imposée à 25°C. La valeur de viscosité est relevée à une contrainte de 0,02 s⁻¹,sauf lorsqu'elle est précisée dans l'exemple.

Exemple 1 :

[000559] L'exemple 1 illustre les effets du mannitol sur les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur d'un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire moyenne en poids de 3.10⁶ Da à une concentration de 20 mg/g avec un taux de réticulation X=0,12.

[000560] Pour toutes les mesures, une composition de référence est formulée, en remplaçant la solution aqueuse de polyol par une quantité équivalente de solution aqueuse de tampon phosphate.

N°	AL		Po		CA		[HA]/[AL]	% G'
	nature	[AL] (mg/g)	nature	[Po] (mg/g)	nature	[CA] (mg/g)		
1	aucun	0	MAN	0	aucun	0	n/a	0
2	aucun	0	MAN	5	aucun	0	n/a	31
3	aucun	0	MAN	35	aucun	0	n/a	36

Tableau 1

[000561] En conclusion, l'ajout de mannitol a pour conséquence d'augmenter le G' lors de la stérilisation par autoclavage. Ceci est en accord avec les effets obtenus dans l'art antérieur.

Exemple 2 :

5 [00088] L'exemple 2 illustre les effets de différents anesthésiques locaux sur les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur de gels d'acide hyaluronique comprenant un polyol.

Exemple 2-a :

10 [000562] L'exemple 2-a illustre l'influence de différents anesthésiques locaux sur les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur d'un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire moyenne en poids de $3 \cdot 10^6$ Da à une concentration de 20 mg/g avec un taux de réticulation $X=0,06$ comprenant du mannitol.

[000563] Le ratio $[HA]/[AL]$ est de 6,67.

15 [000564] Le ratio $[Po]/[AL]$ est de 11,66.

[000565] Pour toutes les mesures, une composition de référence est formulée, en remplaçant la solution aqueuse d'anesthésique local par une quantité équivalente de solution aqueuse de tampon phosphate.

N°	AL		Po		CA		$[HA]/[AL]$	% G'
	nature	$[AL]$ (mg/g)	nature	$[Po]$ (mg/g)	nature	$[CA]$ (mg/g)		
4	aucun	0	MAN	35	aucun	0	n/a	0
5	ARTI	3	MAN	35	aucun	0	6,67	-121
6	BUPI	3	MAN	35	aucun	0	6,67	-143
7	ROPI	3	MAN	35	aucun	0	6,67	-76

20

Tableau 2

[000566] En conclusion, l'ajout d'articaine, de bupivacaine ou de ropivacaine a pour conséquence de diminuer le G' des compositions comprenant déjà du mannitol lors de

la stérilisation par autoclavage. Ceci est particulièrement surprenant, si l'on prend en compte en particulier les résultats obtenus par ANTEIS s'agissant de la lidocaïne dans la demande WO 2010/052430.

5 Exemple 2-b :

[000567] L'exemple 2-b illustre l'influence de différents anesthésiques locaux sur les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur d'un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire moyenne en poids de $3 \cdot 10^6$ Da à une concentration de 20 mg/g avec un taux de réticulation $X=0,06$ comprenant du maltitol.

10 [000568] Le ratio $[HA]/[AL]$ est de 6,67.

[000569] Le ratio $[Po]/[AL]$ est de 11,66.

[000570] Pour toutes les mesures, une composition de référence est formulée, en remplaçant la solution aqueuse d'anesthésique local par une quantité équivalente de solution aqueuse de tampon phosphate.

N°	AL		Po		CA		$[HA]/[AL]$	% G'
	nature	$[AL]$ (mg/g)	nature	$[Po]$ (mg/g)	nature	$[CA]$ (mg/g)		
8	aucun	0	MAL	35	aucun	0	n/a	0
9	ARTI	3	MAL	35	aucun	0	6,67	-88
10	BUPI	3	MAL	35	aucun	0	6,67	-134
11	ROPI	3	MAL	35	aucun	0	6,67	-68

15 **Tableau 3**

[000571] En conclusion, l'ajout d'articaïne, de bupivacaïne ou de ropivacaïne a pour conséquence de diminuer le G' des compositions comprenant déjà du maltitol lors de la stérilisation par autoclavage. Ceci est particulièrement surprenant, si l'on prend en compte en particulier les résultats obtenus par ANTEIS s'agissant de la lidocaïne dans la demande WO 2010/052430.

Exemple 2-c :

[000572] L'exemple 2-c illustre l'influence de la procaine sur les propriétés rhéologiques lors de la stérilisation à la chaleur d'un gel d'acide hyaluronique de masse moléculaire moyenne en poids de $3 \cdot 10^6$ Da à une concentration de 20 mg/g avec un taux de réticulation $X=0,06$ comprenant du mannitol.

25 [000573] Le ratio $[HA]/[AL]$ est de 6,67.

[000574] Le ratio $[Po]/[AL]$ est de 11,66.

[000575] Pour toutes les mesures, une composition de référence est formulée, en remplaçant la solution aqueuse d'anesthésique local par une quantité équivalente de solution aqueuse de tampon phosphate.

N°	AL		Po		CA		[HA]/[AL]	% G'
	nature	[AL] (mg/g)	nature	[Po] (mg/g)	nature	[CA] (mg/g)		
12	aucun	0	MAN	35	aucun	0	n/a	0
13	PROC	3	MAN	35	aucun	0	6,67	-12

Tableau 4

5

[000576] En conclusion, l'ajout de procaïne a pour conséquence de diminuer le G' des compositions comprenant déjà du mannitol lors de la stérilisation par autoclavage. Ceci est particulièrement surprenant, si l'on prend en compte en particulier les résultats obtenus par ANTEIS s'agissant de la lidocaïne dans la demande WO 2010/052430.

10

[000577] Les exemples 2-a, 2-b et 2-c illustrent que l'ajout d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne et

15

leurs sels et leurs isomères isolés a pour conséquence de diminuer le G' des compositions comprenant déjà au moins un polyol lors de la stérilisation par autoclavage.

REVENDICATIONS

1. Composition aqueuse stérilisée injectable, comprenant au moins un acide
5 hyaluronique, au moins un polyol, et au moins un anesthésique local choisi dans le
groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne,
l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol,
l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et
leurs isomères isolés.
- 10 2. Composition aqueuse stérilisée injectable selon la revendication 1, caractérisée
en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels,
seul ou en mélange.
- 15 3. Composition aqueuse stérilisée injectable selon la revendication 1, caractérisée
en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul
ou en mélange.
- 20 4. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans
le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol,
l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.
- 25 5. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un
acide hyaluronique [HA] est comprise entre 2 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite
composition.
- 30 6. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un
acide hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.
- 35 7. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un
polyol [Po] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g.
8. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des
revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un
anesthésique local [AL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g.

9. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[Po]/[AL]$ est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po]/[AL] \leq 5000$.
10. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] ; $[HA]/[AL]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA]/[AL] \leq 50$.
11. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide, le rayonnement gamma (γ), ou par faisceau d'électron accélérés (Electron-beam).
12. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un composé additionnel.
13. Procédé d'adaptation des propriétés rhéologiques d'une composition aqueuse injectable stérilisée, comprenant au moins un polyol, caractérisé en ce qu'il comprend l'ajout à ladite composition, avant l'étape de stérilisation, d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.
14. Procédé de fabrication d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend au moins les étapes suivantes :
- 1) une étape d'hydratation dans une solution tampon à pH proche du pH physiologique des fibres d'au moins un acide hyaluronique ou l'un de ses sels, seuls ou en mélange, pour obtenir un hydrogel ;

- 2) une étape d'incorporation d'au moins un polyol en solution aqueuse dans l'hydrogel obtenu à l'étape précédente ;
- 3) une étape d'incorporation d'au moins un anesthésique local choisi dans le groupe constitué par la benzocaïne, la chloroprocaïne, la procaïne, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïmol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne et leurs sels et leurs isomères isolés, dans l'hydrogel obtenu à l'étape précédente ;
- 4) une étape d'homogénéisation, et ;
- 5) une étape de stérilisation ;
- lesdites étapes 2) et 3) pouvant être réalisées dans n'importe quel ordre ou simultanément.
15. Procédé de fabrication selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il comprend en outre au moins une étape de réticulation simultanée ou consécutive à l'étape 1.
16. Utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la formulation d'une composition de comblement de rides, de correction de défauts cutanés ou volumatrice (pommettes, menton, lèvres).
17. Utilisation d'une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la formulation d'une composition injectable dans une articulation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.
18. Composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour son utilisation en remplacement ou en complément de liquide synovial déficient.
19. Kit comprenant une composition aqueuse stérilisée injectable selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, conditionnée en seringues et stérilisée après conditionnement.