

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

3 058 064

②1 N° d'enregistrement national : **16 60522**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/728** (2017.01), A 61 K 31/445, A 61 P 17/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 28.10.16.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.05.18 Bulletin 18/18.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : LABORATOIRES VIVACY Société par actions simplifiée — FR.

⑦2 Inventeur(s) : COUCHOUREL DENIS.

⑦3 Titulaire(s) : LABORATOIRES VIVACY Société par actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET TRIPOZ.

⑤4 COMPOSITION A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE COMPRENANT DE LA MEPIVACAINE.

⑤7 [000286] L'invention concerne une composition aqueuse, comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mepivacaïne, destinée à être utilisée dans la prévention de la formation des oedèmes. L'invention concerne également des méthodes et des utilisations relatives à ladite composition.

FR 3 058 064 - A1



COMPOSITION A BASE D'ACIDE HYALURONIQUE COMPRENANT DE LA MEPIVACAÏNE

- 5 [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
- 10 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
- 15 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.
- 20 [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
- 25 secondaires sont minimisés.
- [0006] 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.
- [0007] On appelle « mépivacaïne », la mépivacaïne, ainsi que ses sels et ses
- 30 isomères isolés.
- [0008] On appelle « anesthésique local », un anesthésique local ou l'un de ses sels, seuls ou en mélange. En particulier, il peut s'agir de la mépivacaïne, de ses sels et de ses isomères isolés, ou d'autres anesthésiques, comme par exemple la lidocaïne, la bupivacaïne, la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, l'étidocaïne, l'aptocaïne, le
- 35 chlorobutanol, la diamocaïne, la dyclonine, le guafécaïinol, le polidocanol, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne, la tétracaïne, la pramocaïne, ou leurs sels et leurs isomères isolés. Dans la présente demande, lorsqu'il est fait allusion à une composition comprenant un anesthésique local, cela signifie que ladite composition comprend de la

mépipivacaïne et lorsqu'il est fait allusion à une composition comprenant des anesthésiques locaux, cela signifie que ladite composition comprend au moins deux anesthésiques locaux : la mépipivacaïne ainsi qu'au moins un autre anesthésique local.

5 [0009] On appelle « sujet demandeur » une personne s'estimant dans la nécessité de se voir administrer une composition à base d'acide hyaluronique par la personne en charge de l'administration.

[00010] On appelle « personne en charge de l'administration » une personne réalisant les actes liés au traitement sur le sujet demandeur.

10 [00011] On appelle « composition injectable », une composition susceptible d'être injectée, par exemple avec une aiguille de 27G1/2.

[00012] On appelle « Mw » ou « masse moléculaire », la masse moléculaire moyenne en poids des polymères, mesurée en Daltons.

[00013] Dans la présente invention, le taux de réticulation X, est défini comme étant égal au rapport :

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

15

[00014] 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 ...».

20 [00015] 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.

25 [00016] 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.

[00017] Egalement, des compositions à base d'acide hyaluronique et comprenant un polyol sont décrites dans l'art antérieur.

30 [00018] 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.

[00019] La demande WO 2008/068297 au nom de PIERRE FABRE DERMO COSMETIQUE décrit des effets de protection, notamment in vivo de l'adjonction de mannitol à des compositions d'acide hyaluronique.

35 [00020] La demande WO 2007/128923, au nom d'ANTEIS décrit la préparation d'un gel biocompatible comprenant du glycérol.

[00021] 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.

[00022] 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.

[00023] Il est par ailleurs connu de rajouter dans les produits de comblement des anesthésiques locaux pour limiter la douleur à l'injection. Cet effet est particulièrement avantageux, l'adjonction dans les compositions à base d'acide hyaluronique d'un composé anesthésique est une condition quasi-obligatoire de son acceptabilité par le sujet demandeur ainsi que par la personne en charge de l'administration.

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

[00025] 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.

[00026] 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.

[00027] La demande FR 2 979 539 au nom de TEOXANE divulgue également une composition à base d'acide hyaluronique comprenant de la lidocaïne.

[00028] 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.

[00029] 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.

[00030] 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.

[00031] Dans la demande WO 2015/097261 au nom de la demanderesse, des compositions à base d'acide hyaluronique réticulé et non réticulé comprenant de la mépivacaïne sont divulguées.

5 [00032] 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 [00033] Les anesthésiques locaux sont parfois utilisés en association avec des polyols.

[00034] 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 la société demanderesse.

15 [00035] 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.

[00036] 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.

20 [00037] 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.

25 [00038] Dans la demande WO 2015/097261 au nom de la demanderesse, l'association de mépivacaïne et de polyol dans des compositions à base d'acide hyaluronique est décrite.

[00039] En conclusion, l'art antérieur divulgue des compositions à base d'acide hyaluronique pouvant comprendre différents anesthésiques, dont la mépivacaïne dans les demandes WO 2015/097261 et WO 2015/015407 précitées.

30 [00040] Par ailleurs, dans le domaine de l'acide hyaluronique, un certain nombre de difficultés sont rencontrées dès lors que de nombreux composés sont ajoutés. Par exemple, l'étape de stérilisation, qui est le plus souvent (pour différentes raisons) réalisée par autoclavage, aura un effet plus ou moins prononcé sur la rhéologie de la composition, selon que tel ou tel composé additionnel est ajouté. Cette difficulté de prédiction est par exemple illustrée par la demande WO 2012/097272 au nom
35 d'ALLERGAN.

[00041] Lors de l'injection de compositions à base d'acide hyaluronique, il est très fréquent d'observer l'apparition d'un œdème qui persiste durant un nombre de jours

variable (en fonction des produits utilisés, du sujet demandeur, de la pratique de la personne en charge de l'administration, etc.).

[00042] Dans certaines zones précise, par exemple au niveau des lèvres ou du sillon naso-génien, les gonflements sont généralement particulièrement importants, et
5 persistent le plus souvent une bonne semaine.

[00043] L'œdème est un gonflement de tissu(s) (tissu conjonctif, tissu du revêtement cutané et/ou tissu mucosal) sous l'effet d'une accumulation de liquide inhabituelle (le plus souvent du sérum sanguin issu du sang).

[00044] Evidemment, l'œdème est à distinguer de l'effet volumateur de la
10 composition à base d'acide hyaluronique, ainsi que des fuites vasculaires directes (pouvant par exemple mener à une ecchymose ou à un hématome).

[00045] La formation de l'œdème dans le cadre de l'injection d'une composition à base d'acide hyaluronique peut avoir plusieurs causes.

[00046] Par exemple, il peut s'agir de l'introduction de l'aiguille ou de la canule, qui
15 provoque une dilacération des tissus : les cellules de l'épiderme, du derme, voire de l'hypoderme sont endommagées, ce qui a pour effet que leurs contenus fuient dans l'espace intercellulaire, les différentes molécules libérées (issues du contenu des cellules endommagées) induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire, notamment au niveau de la microcirculation capillaire. Un filtrat riche en protéines passe alors du
20 compartiment vasculaire vers les tissus interstitiels. La pression osmotique augmente donc, ce qui provoque une diffusion passive du compartiment sanguin vers les tissus interstitiels. Par ailleurs, la plupart des médiateurs issus de la destruction des cellules provoquent aussi une vasodilatation. Tous ces phénomènes ont pour conséquence un gonflement caractéristique de l'œdème. Ce gonflement est bien évidemment différent
25 selon la compétence et la réussite de la personne en charge de l'administration, selon l'attitude de sujet demandeur pendant l'injection, etc.

[00047] Outre généralement l'aspect inesthétique de l'œdème, il est particulièrement important de noter que dans le cadre d'une injection d'acide hyaluronique, ce dernier peut mener à une mauvaise appréciation de l'effet de
30 comblement par la personne en charge de l'administration. Ainsi, une trop faible quantité d'acide hyaluronique pourra avoir été injectée, créant ainsi un comblement insuffisant. Plus gênant, l'acide hyaluronique pourra avoir été inégalement réparti, créant ainsi un aspect inesthétique inverse de l'unique but (esthétique) poursuivi.

[00048] En conclusion, la prévention dans l'œdème dans le cadre d'injection d'acide
35 hyaluronique est purement guidée par un effet esthétique / cosmétique recherché. Il n'est nullement question dans ce cas d'aspects thérapeutiques. Par exemple, il va sans dire que la vie du sujet demandeur n'est nullement en danger. Si l'administration d'acide hyaluronique ne peut pas être considérée comme thérapeutique, l'œdème peut être

considéré comme un véritable effet secondaire lié à cette administration non thérapeutique.

5 [00049] La demande WO 2010/136585 au nom de GALDERMA est relative à des compositions à base d'acide hyaluronique, comprenant de la brimonidine, ce composé permettant selon le demandeur de réduire des effets secondaires dus à l'injection, par exemple – entres autres – les œdèmes et les ecchymoses. Dans cette demande, il est donc prévu l'adjonction d'un composé additionnel ayant pour but unique la prévention de certains effets secondaires.

10 [00050] Il existe un besoin à l'heure actuelle de disposer d'une composition à base d'acide hyaluronique :

- susceptible de limiter la douleur lors de l'injection ;
- comportant un minimum de constituants ;
- susceptible de limiter l'occurrence, l'apparition et la persistance des œdèmes.

15 [00051] De manière surprenante, il a été mis en évidence que l'inclusion, dans une composition à base d'acide hyaluronique, de mépivacaïne, permettait de réduire l'occurrence, l'apparition et la persistance des œdèmes.

20 [00052] De manière encore plus surprenante, il a été mis en évidence que l'inclusion, dans une composition à base d'acide hyaluronique, de mépivacaïne en association avec un polyol (préférentiellement choisi dans le groupe constitué du mannitol et du sorbitol, et plus préférentiellement le mannitol), permettait de réduire encore l'occurrence, l'apparition et la persistance des œdèmes.

25 [00053] L'invention concerne une composition aqueuse, comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mépivacaïne, destinée à être utilisée dans la prévention de la formation des œdèmes.

[00054] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est destinée à être utilisée dans la prévention de la formation des œdèmes induits par le geste de la personne en charge de l'administration.

30 [00055] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est destinée à être utilisée dans la prévention de la formation des œdèmes induits par la présence de ladite composition dans l'organisme.

35 [00056] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que ladite composition n'est pas une composition thérapeutique.

- [00057] Dans un mode de réalisation, l'œdème est un effet secondaire de l'administration de ladite composition aqueuse comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mépivacaïne.
- 5 [00058] Dans un mode de réalisation, l'œdème est situé au niveau du sillon nasogénien.
- [00059] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est non-thérapeutique.
- [00060] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que ladite utilisation est non-thérapeutique.
- 10 [00061] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que ladite utilisation est esthétique.
- [00062] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que ladite utilisation est cosmétique.
- [00063] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 15 [00064] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 0,1 MDa et 3,5 MDa.
- 20 [00065] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- [00066] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 2 MDa.
- 25 [00067] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 1 MDa.
- [00068] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 2 MDa.
- 30 [00069] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la masse moléculaire Mw de l'au moins un acide hyaluronique est de 3 MDa.
- 35 [00070] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique modifié chimiquement par substitution, réticulé ou non réticulé, ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[00071] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle 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
5 dans la demande de brevet FR 2 983 483 au nom de la demanderesse.

[00072] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'au moins un acide hyaluronique est sous forme de sel de sodium ou de potassium.

[00073] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
10 hyaluronique [HA] est comprise entre 2 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

[00074] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
15 hyaluronique [HA] est comprise entre 4 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.

[00075] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
20 hyaluronique [HA] est comprise entre 5 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.

[00076] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
hyaluronique [HA] est comprise entre 10 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite
composition.

[00077] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
25 hyaluronique [HA] est de 20 mg/g de poids total de ladite composition.

[00078] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
30 hyaluronique est comprise entre 0,2 et 5% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[00079] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide
35 hyaluronique est supérieure ou égale à 1 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[00080] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'eau moins un acide

hyaluronique est inférieure ou égale à 3 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

- 5 [00081] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00082] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 0,05 mg/g et 45 mg/g de poids total de ladite composition.
- 10 [00083] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 0,1 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00084] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 0,2 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.
- 15 [00085] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 0,5 mg/g et 20 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00086] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.
- 20 [00087] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 1 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- 25 [00088] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00089] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 1 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- 30 [00090] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 2 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00091] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est comprise entre 6 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- 35

- [00092] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 1 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00093] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 3 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00094] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 4 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00095] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00096] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 6 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00097] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en mépivacaïne [MEPI] est de 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- [00098] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] ; $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA] / [MEPI] \leq 50$.
- [00099] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 0,5 et 40, $0,5 \leq [HA] / [MEPI] \leq 40$.
- [00100] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 1 et 30, $1 \leq [HA] / [MEPI] \leq 30$.
- [00101] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 2 et 20, $2 \leq [HA] / [MEPI] \leq 20$.
- [00102] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre $7 / 3$ et $26 / 3$, $7 / 3 \leq [HA] / [MEPI] \leq 26 / 3$.

[000103] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 2 et 20 / 3, $2 \leq [HA] / [MEPI] \leq 20 / 3$.

5 [000104] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est compris entre 2 et 10 / 3, $2 \leq [HA] / [MEPI] \leq 10 / 3$.

10 [000105] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 20.

15 [000106] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 26 / 3.

20 [000107] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 20 / 3.

[000108] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 10 / 3.

25 [000109] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 7 / 3.

30 [000110] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mépivacaïne [MEPI] : $[HA] / [MEPI]$ est de 2.

35 [000111] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000112] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 5% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

- [000113] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 15% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- 5 [000114] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 30% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [000115] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 45% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- 10 [000116] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 75% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [000117] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 90% d'acide hyaluronique non réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- 15 [000118] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, non réticulés.
- [000116] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, non réticulés, ayant des masses moléculaires différentes.
- [000119] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 25 [000120] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 5% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [000121] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 15% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- 30 [000122] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 30% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [000123] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 45% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- 35

[000124] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 75% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

5 [000125] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 90% d'acide hyaluronique réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.

[000126] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente
10 un taux de réticulation X compris entre 0,001 et 0,5.

[000127] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000128] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente
15 un taux de réticulation X compris entre 0,1 et 0,3.

[000129] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,06.

20 [000130] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente un taux de réticulation X de 0,07.

[000131] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé présente
25 un taux de réticulation X de 0,12.

[000132] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un acide hyaluronique réticulé est auto-réticulé.

[000133] Dans le cadre de la présente demande, on appelle « acide hyaluronique auto-réticulé » un acide hyaluronique réticulé sans présence de groupement
30 intermédiaire.

[000134] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la réticulation est réalisée au moyen d'au moins un agent de réticulation.

35 [000135] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la réticulation est réalisée au moyen d'au moins un agent de réticulation bi- ou polyfonctionnel.

- [000136] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la réticulation est réalisée au moyen d'au moins un agent de réticulation bi- ou polyfonctionnel 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).
- 5
- [000137] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la réticulation est réalisée au moyen de l'éther de butanedioldiglycidyle (BDDE) ou du 1,2,7,8-diépoxyoctane.
- [000138] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la réticulation est réalisée au moyen de l'éther de butanedioldiglycidyle (BDDE).
- 10
- [000139] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle 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.
- 15
- [000140] 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.
- 20
- [000141] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un acide hyaluronique co-réticulé ou l'un de ses sels, seul ou en mélange.
- [000142] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, réticulé(s) et non réticulé(s).
- 25
- [000143] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, réticulés.
- 30
- [000144] 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.
- 35

[000145] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulé et non réticulé.

5 [000146] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, ou l'un de leurs sels, réticulés.

[000147] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un polyol.

10 [000148] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le glycérol, le sorbitol, le propylène glycol, le xylitol, le mannitol, l'érythritol, le maltitol et le lactitol, seul ou en mélange.

15 [000149] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est choisi dans le groupe constitué par le mannitol, le sorbitol, le maltitol et le glycérol, seul ou en mélange.

[000150] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

20 [000151] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol.

[000152] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol.

[000153] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le maltitol.

25 [000154] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol.

[000155] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins du mannitol et du sorbitol.

30 [000156] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend au moins du mannitol et du maltitol.

[000157] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

35 [000158] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

- [000159] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- 5 [000160] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- [000161] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est comprise entre 20 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- 10 [000162] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- [000163] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 15 [000164] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un polyol [Po] est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000165] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 20 [000166] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le mannitol et sa concentration est comprise entre 15 et 30 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000167] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 25 [000168] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 30 [000169] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- [000170] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 35

[000171] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

5 [000172] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000173] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

10 [000174] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

15 [000175] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000176] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le sorbitol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.

20 [000177] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000178] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

25 [000179] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

30 [000180] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000181] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

35 [000182] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

- [000183] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est comprise entre 10 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000184] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon
5 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.
- [000185] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 10 [000186] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- [000187] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa
15 concentration est comprise entre 25 et 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000188] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un polyol est le glycérol et sa concentration est de 35 mg/g en poids total de ladite composition.
- [000189] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon
20 l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au moins un polyol [Po] et la concentration en mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po] / [MEPI] \leq 5000$.
- [000190] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
25 moins un polyol [Po] et la concentration en mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est compris entre 0,002 et 500 ; $0,002 \leq [Po] / [MEPI] \leq 500$.
- [000191] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est
30 compris entre 0,02 et 50 ; $0,02 \leq [Po] / [MEPI] \leq 50$.
- [000192] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est
compris entre 1 et 20 ; $1 \leq [Po] / [MEPI] \leq 20$.
- 35 [000193] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est
compris entre 3 et 15 ; $3 \leq [Po] / [MEPI] \leq 15$.

- [000194] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est compris entre 4 et 8 ; $4 \leq [Po] / [MEPI] \leq 8$.
- 5 [000195] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 mepivacaïne [MEPI] ; $[Po] / [MEPI]$ est compris entre 10 et 13 ; $10 \leq [Po] / [MEPI] \leq 13$.
- [000196] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon
10 l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un second anesthésique local.
- [000197] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par la lidocaïne, la bupivacaïne, la benzocaïne, la
15 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.
- [000198] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est un
20 amino-amide.
- [000199] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est un amino-amide choisi dans le groupe constitué par la lidocaïne, l'étidocaïne, l'aptocaïne, l'articaïne, la bupivacaïne, la ropivacaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.
- 25 [000200] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est un amino-ester.
- [000201] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est un
30 amino-esters choisi dans le groupe constitué par par la benzocaïne, la chloroprocaine, la procaine, la tétracaïne et leurs sels et leurs isomères isolés.
- [000202] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un second anesthésique local est choisi dans le groupe constitué par le chlorobutanol, la dyclonine, le polidocanol et leurs sels
35 et leurs isomères isolés.
- [000203] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 0,01 mg/g et 50 mg/g de poids total de ladite composition.

- [000204] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 0,05 mg/g et 45 mg/g de poids total de ladite composition.
- 5 [000205] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 0,1 mg/g et 40 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000206] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 0,2 mg/g et 30 mg/g de poids total de ladite composition.
- 10 [000207] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 0,5 mg/g et 20 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000208] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 1 mg/g et 15 mg/g de poids total de ladite composition.
- 15 [000209] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 1 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000210] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 1 mg/g et 6 mg/g de poids total de ladite composition.
- 20 [000211] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 1 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- 25 [000212] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 2 mg/g et 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000213] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est comprise entre 6 mg/g et 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- 30 [000214] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est de 1 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000215] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est de 3 mg/g de poids total de ladite composition.
- 35

- [000216] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un anesthésique local [AL] est de 4 mg/g de poids total de ladite composition.
- 5 [000217] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est de 5 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000218] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est de 6 mg/g de poids total de ladite composition.
- 10 [000219] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] est de 10 mg/g de poids total de ladite composition.
- [000220] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; $[HA] / [AL]$ est compris entre 0,1 et 50 ; $0,1 \leq [HA] / [AL] \leq 50$.
- 15 [000221] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : $[HA] / [AL]$ est compris entre 0,5 et 40, $0,5 \leq [HA] / [AL] \leq 40$.
- 20 [000222] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : $[HA] / [AL]$ est compris entre 1 et 30, $1 \leq [HA] / [AL] \leq 30$.
- 25 [000223] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : $[HA] / [AL]$ est compris entre 2 et 20, $2 \leq [HA] / [AL] \leq 20$.
- [000224] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : $[HA] / [AL]$ est compris entre $7 / 3$ et $26 / 3$, $7 / 3 \leq [HA] / [AL] \leq 26 / 3$.
- 30 [000225] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : $[HA] / [AL]$ est compris entre 2 et $20 / 3$, $2 \leq [HA] / [AL] \leq 20 / 3$.
- 35 [000226] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est compris entre 2 et 10 / 3, $2 \leq [HA] / [AL] \leq 10 / 3$.

[000227] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
5 moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 20.

[000228] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
10 moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 26 / 3.

[000229] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 20 / 3.

[000230] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
15 moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 10 / 3.

[000231] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
20 moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 7 / 3.

[000232] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
25 moins un acide hyaluronique [HA] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] : [HA] / [AL] est de 2.

[000233] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
30 moins un polyol [Po] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; [Po] / [AL] est compris entre 0,0002 et 5000 ; $0,0002 \leq [Po] / [AL] \leq 5000$.

[000234] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; [Po] / [AL] est compris entre 0,002 et 500 ; $0,002 \leq [Po] / [AL] \leq 500$.

[000235] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que le ratio massique entre la concentration en l'au
35 moins un polyol [Po] et la concentration en anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; [Po] / [AL] est compris entre 0,02 et 50 ; $0,02 \leq [Po] / [AL] \leq 50$.

- [000236] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; $[Po] / [AL]$ est compris entre 1 et 20 ; $1 \leq [Po] / [AL] \leq 20$.
- 5 [000237] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; $[Po] / [AL]$ est compris entre 3 et 15 ; $3 \leq [Po] / [AL] \leq 15$.
- [000238] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; $[Po] / [AL]$ est compris entre 4 et 8 ; $4 \leq [Po] / [AL] \leq 8$.
- 10 [000239] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 anesthésique(s) local (locaux) [AL] ; $[Po] / [AL]$ est compris entre 10 et 13 ; $10 \leq [Po] / [AL] \leq 13$.
- 15 [000240] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que ladite composition est stérilisée.
- [000241] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur, la chaleur humide (et en particulier l'autoclavage à la vapeur), le rayonnement gamma (γ), ou par faisceau d'électrons accélérés (Electron-beam).
- 20 [000242] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur.
- [000243] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par la chaleur humide.
- 25 [000244] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par autoclavage à la vapeur.
- [000245] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.
- 30 [000246] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que 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

[000247] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la stérilisation est effectuée par irradiation par rayonnements gamma (γ).

5 [000248] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est appliquée par injection(s) esthétique(s) au niveau du visage.

[000249] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est appliquée par injection(s) esthétique(s) au niveau du corps.

10 [000250] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est appliquée pour le traitement de l'arthrose.

[000251] 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, augmentation de la taille du pénis ;
- 20 - 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 vitréenne ;
- injection au cours de la chirurgie de la cataracte ;
- injection dans les parties génitales.

30 [000252] Plus particulièrement, en chirurgie esthétique, en fonction de ses propriétés viscoélastiques et de rémanence, la composition destinée à être utilisée selon 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.

- La composition destinée à être utilisée selon l'invention trouve également une application importante en chirurgie articulaire et en chirurgie dentaire pour le comblement des poches parodontales par exemple.

[000253] Ces exemples d'utilisation ne sont nullement limitatifs, la composition destinée à être utilisée 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.

10 [000254] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un composé additionnel.

[000255] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000256] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

20 [000257] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est la diméthyl sulfone, ci-après DMS.

[000258] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate, ci-après SOS.

25 [000259] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un dérivé de vitamine C.

[000260] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium, ci-après MAP.

[000261] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartient à la famille des catécholamines.

35 [000262] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel appartenant à la famille des catécholamines, est l'épinéphrine.

[000263] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que la concentration en l'au moins un composé

additionnel [CA] est comprise entre 0,01 et 10 % en poids par rapport au poids total de ladite composition.

[000264] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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 ladite composition.

[000265] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée 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.

[000266] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel hydrosoluble de sucrose octasulfate et sa concentration est comprise entre 1 et 40 mg/g en poids total de ladite composition.

[000267] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce que l'au moins un composé additionnel est un sel d'ascorbyl phosphate de magnésium et sa concentration est comprise entre 0,3 et 20 mg/g en poids total de ladite composition.

[000268] Dans un mode de réalisation, la composition destinée à être utilisée selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle est injectable.

[000269] L'invention concerne également une méthode de prévention de la formation des œdèmes, caractérisée en ce qu'elle comprend l'administration d'une composition aqueuse comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mépivacaïne.

[000270] L'invention concerne également une méthode de prévention de la formation des œdèmes induits par une composition injectable comprenant de l'acide hyaluronique, caractérisée en ce que ladite composition comprend en outre de la mépivacaïne.

[000271] L'invention concerne également l'utilisation d'une composition aqueuse comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mépivacaïne pour la prévention de la formation des œdèmes.

[000272] L'invention concerne également l'utilisation de la mépivacaïne dans une composition injectable comprenant de l'acide hyaluronique, caractérisée en ce que ladite mépivacaïne prévient la formation des œdèmes induits par ladite composition.

[000273] Tous les modes de réalisation applicables à la composition aqueuse destinée à être utilisée selon l'invention sont également applicables aux utilisations d'une composition aqueuse selon l'invention, ou bien encore aux méthodes de prévention de la formation des œdèmes selon l'invention.

5

[000274] Exemple 1 : Effets d'une composition « acide hyaluronique + mépivacaïne + mannitol » selon l'invention par rapport à une composition « acide hyaluronique + lidocaïne + mannitol », eu égard à l'œdème.

[000275] Deux types de composition aqueuse à base d'acide hyaluronique (concentration 20 mg/g) sont préparés.

[000276] Toutes les compositions sont issues d'un mélange monophasique tel que celui décrit dans la demande de brevet WO 2009/071697 au nom de la demanderesse, et comprennent du mannitol (concentration 35 mg/g).

[000277] Leurs compositions diffèrent en ce qui concerne l'anesthésique local, qui est soit de la mépivacaïne (concentration 3 mg/g), soit de la lidocaïne (concentration 3 mg/g).

[000278] Deux groupes A et B de 64 patients chacun sont formés (128 patients au total).

[000279] Le groupe A est injecté au niveau du sillon naso-génien au moyen de la composition aqueuse à base d'acide hyaluronique comprenant du mannitol et de la lidocaïne.

[000280] Le groupe B est injecté au niveau du sillon naso-génien au moyen de la composition aqueuse à base d'acide hyaluronique comprenant du mannitol et de la mépivacaïne.

[000281] Trois jours après l'injection (à J3), pour chaque sujet demandeur des deux groupes A (injecté au niveau du sillon naso-génien au moyen de la composition aqueuse à base d'acide hyaluronique comprenant du mannitol et de la lidocaïne) et B (injecté au niveau du sillon naso-génien au moyen de la composition aqueuse à base d'acide hyaluronique comprenant du mannitol et de la mépivacaïne), la personne en charge de l'administration évalue l'occurrence et la sévérité de l'œdème et de l'ecchymose, selon l'échelle suivante :

- pour l'œdème : aucun, léger, modéré, sévère ;
- pour l'ecchymose : aucune, légère, modérée, sévère.

35

[000282] Les résultats sont repris dans le tableau 1 ci-après :

Paramètre évalué à J3	Évaluation de la personne en charge de l'administration	Groupe A (lidocaïne)	Groupe B (mépivacaïne)
Œdème	Aucun	57	63
	Léger ou modéré	7	1
	Sévère	0	0
Ecchymose	Aucune	43	42
	Légère ou modérée	21	22
	Sévère	0	0

Tableau 1

[000283] Il est déductible de ce tableau que l'association « mépivacaïne + mannitol » est bien meilleure du point de vue de l'œdème (pas d'œdème ou œdème moins prononcé) que l'association « lidocaïne + mannitol ».

[000284] En revanche, aucune différence significative n'est observée s'agissant de l'ecchymose.

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition aqueuse, comprenant au moins un acide hyaluronique et de la mépivacaïne, destinée à être utilisée dans la prévention de la formation des œdèmes.
- 10 2. Composition destinée à être utilisée 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 destinée à être utilisée selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, non réticulés.
- 20 4. Composition destinée à être utilisée 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.
- 25 5. Composition destinée à être utilisée selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, réticulés.
- 30 6. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un mélange d'acides hyaluroniques, réticulé(s) et non réticulé(s).
- 35 7. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un polyol.
8. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins un second anesthésique local.
9. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition est stérilisée.
10. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est appliquée par injection(s) esthétique(s) au niveau du visage.

11. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle est appliquée par injection(s) esthétique(s) au niveau du corps.
- 5
12. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition comprend au moins un composé additionnel.
- 10
13. Composition destinée à être utilisée selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est injectable.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 830173
FR 1660522

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2015/015407 A1 (TEOXANE [CH]) 5 février 2015 (2015-02-05) * page 2, lignes 18-32; revendications 1-4,6,9-10,12,19 * * page 3, lignes 14-34 * * page 13, lignes 32-34 * -----	1-13	A61K31/728 A61K31/445 A61P17/00
A,D	WO 2015/097261 A1 (VIVACY LAB) 2 juillet 2015 (2015-07-02) * le document en entier * -----	1-13	
A,D	WO 2010/136585 A2 (GALDERMA RES & DEV [FR]; VILLARD CHRISTOPHE [FR]) 2 décembre 2010 (2010-12-02) * le document en entier * -----	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
28 juin 2017		Tardi, Christine	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1660522 FA 830173**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28-06-2017

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2015015407 A1	05-02-2015	AU 2014298046 A1	10-03-2016
		CA 2919792 A1	05-02-2015
		CN 105682657 A	15-06-2016
		EP 3027186 A1	08-06-2016
		JP 2016527264 A	08-09-2016
		KR 20160038047 A	06-04-2016
		US 2015038457 A1	05-02-2015
		US 2016166554 A1	16-06-2016
		US 2016325021 A1	10-11-2016
		WO 2015015407 A1	05-02-2015
WO 2015097261 A1	02-07-2015	AU 2014372513 A1	28-07-2016
		CA 2932967 A1	02-07-2015
		CN 105916512 A	31-08-2016
		EA 201691019 A1	31-10-2016
		EP 3049091 A1	03-08-2016
		EP 3173086 A1	31-05-2017
		FR 3015290 A1	26-06-2015
		FR 3044228 A1	02-06-2017
		JP 2017500358 A	05-01-2017
		KR 20160096205 A	12-08-2016
		SG 11201604862X A	28-07-2016
		US 2016346433 A1	01-12-2016
WO 2015097261 A1	02-07-2015		
WO 2010136585 A2	02-12-2010	AU 2010252935 A1	15-12-2011
		BR PI1011423 A2	15-03-2016
		CA 2761283 A1	02-12-2010
		CA 2762959 A1	02-12-2010
		CN 102686226 A	19-09-2012
		CN 104324378 A	04-02-2015
		EP 2435045 A2	04-04-2012
		EP 2435083 A2	04-04-2012
		JP 2012528130 A	12-11-2012
		JP 2012528132 A	12-11-2012
		KR 20120027423 A	21-03-2012
		RU 2011153675 A	10-07-2013
		RU 2014129192 A	10-02-2016
		US 2012135937 A1	31-05-2012
		US 2012295914 A1	22-11-2012
		US 2015320743 A1	12-11-2015
WO 2010136585 A2	02-12-2010		
WO 2010136594 A2	02-12-2010		