

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 103631****(13) C2****(51) МПК****A61K 8/73 (2006.01)****A61Q 19/08 (2006.01)**

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 02582	(72) Винахідник(и):	Лебретон П'єр (FR)
(22) Дата подання заявки:	02.03.2009	(73) Власник(и):	АЛЛЕРГАН ІНДАСТРІ САС, Route de Promery - Z.A. de Pre-Mairy, 74370 Pringy, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.11.2013	(74) Представник:	Брагарник Олександр Миколайович, реєстр. №326
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/085,956, 61/087,934, 61/096,278, 12/393,884, 12/393,768	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/112888 A, 01.12.2005 US 2005/142152 A1, 30.06.2005 US 2007/077292 A1, 05.04.2007 US 2005/136122 A1, 23.06.2005 US 2006/246137 A1, 02.11.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.08.2008, 11.08.2008, 11.09.2008, 26.02.2009, 26.02.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.11.2013, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2009/005046, 02.03.2009		

(54) КОМПОЗИЦІЯ НАПОВНЮВАЧА М'ЯКИХ ТКАНИН НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ АГЕНТ**(57) Реферат:**

Винахід стосується композиції наповнювача м'яких тканин, що містить компонент гіалуронової кислоти (ГК), що включає перехреснозшитий ГК за допомогою перехреснозшиваючого агента ГК, вибраного з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропокс) бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропокс) етилену і 1-(2,3-епоксипропіл)-2,3-епоксициклогексану і 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру; причому компонент ГК містить більше 10 % вільної ГК за обсягом; і принаймні один знеболюючий агент, поєднаний із вказаним перехреснозшитим компонентом ГК.

UA 103631 C2

Перехресне посилання на споріднені заявки на винаходи

У цій заявці на винахід заявлений пріоритет попередньої заявки на патент США номер 61/085956, що подана 4 серпня 2008 року, попередньої заявки на патент США номер 61/087934, що подана 11 серпня 2008 року, попередньої заявки на патент США номер 61/096278, що подана 11 вересня 2008 року, не попередньої заявки на патент США номер 12/393768, що подана 26 лютого 2009 року, і не попередньої заявки на патент США номер 12/393884, що подана 26 лютого 2009 року, повний вміст яких включений в опис шляхом посилання.

Область винаходу

Даний винахід загалом відноситься до наповнювачів, що ін'єктуються м'яких тканин і конкретніше відноситься до заснованих на гіалуронової кислоти шкірних і підшкірних наповнювачів, що включають знеболюючий агент.

Попередній рівень техніки

Загальновідомо, що у ступінь старіння людей на обличчі починають відбиватися ефекти сили тяжіння, сонячної дії і багаторічних рухів лицьової мускулатури, таких як посмішка, нахмурення брів, жування і примруження очей. Тканини, що пролягають нижче, які надають шкірі молодого зовнішнього вигляду, починають руйнуватися, часто призводячи в результаті до зморшок від сміху, зморшок від посмішки, ефекту "гусячих лапок" і лицьових зморшок, які часто називаються "ефектами старіння".

У спробах лікувати або коригувати ефекти старіння розроблені наповнювачі м'яких тканин, що сприяють заповненню лицьових ліній і складок і відновленню втрати об'єму тканини внаслідок втрати жиру. Наповнювачі м'яких тканин, таким чином, тимчасово відновлюють м'якший молодший зовнішній вигляд.

У ідеалі, наповнювачі м'яких тканин є стійкими, м'якими, згладженими і мають природний зовнішній вигляд, будучи імплантованими в шкіру або під шкіру. Крім того, наповнювачі м'яких тканин легко імплантувати пацієнтові з використанням голки тонкого калібру і вони вимагають низької сили виштовхування для ін'єкції. Ідеальні наповнювачі також можуть не викликати несприятливих побічних дій і можуть бути ін'єктовані з мінімальним дискомфортом для пацієнта або при відсутності дискомфорту.

Засновані на колагені наповнювачі м'яких тканин розроблені близько 20 років тому, і впродовж деякого часу наповнювачі, засновані на бичачому колагені, були єдиними шкірними наповнювачами, які схвалені U.S. Food and Drug Administration (Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів). Оскільки ці шкірні наповнювачі засновані на бичачому матеріалі, один з основних недоліків полягає в потенційних алергічних реакціях у пацієнтів. Вважають, що приблизно 3-5 % людей проявляють серйозні алергічні реакції на бичачий колаген, таким чином вимагаючи обережного тестування перед використанням цих наповнювачів відносно будь-якої конкретної особи. Додатково до алергічних реакцій, наповнювачі, що засновані на колагені швидко деградують після ін'єкції і вимагають частих введення для підтримки гладшого, молодшого зовнішнього вигляду.

У лютому 2003 року композиції наповнювачів на основі людського колагену отримали схвалення FDA. Цей колаген забезпечує перевагу, що полягає в значно зменшеному ризику алергічних реакцій. Проте, незважаючи на зменшену частоту алергічних реакцій, наповнювачі на основі людського колагену все ж страждають від швидкої деградації ін'єктованого продукту.

Пошук наповнювачів, які не викликають алергічні реакції і підтримують гладший молодший зовнішній вигляд, привів до розробки продуктів, на основі гіалуронової кислоти (ГК). В грудні 2003 року перший наповнювач на основі ГК був схвалений FDA. За ним швидко послідувала розробка інших наповнювачів на основі ГК.

ГК, також відома як гіалуронан, є водорозчинним полісахаридом, що зустрічається в природі, зокрема глюкозаміногліканом, який є основним компонентом позаклітинного матриксу і широко поширений в тваринних тканинах. ГК має чудову біосумісність і не викликає алергічні реакції після імплантації пацієнтові. Додатково, ГК має здатність зв'язуватися з великими кількостями води, перетворюючи її на чудовий агент, що надає об'єм м'яким тканинам.

Розробка наповнювачів на основі ГК, які демонструють ідеальні властивості *in vivo*, а також ідеальну хірургічну застосовність, як виявилось, є складною. Наприклад, наповнювачі на основі ГК, які демонструють бажані властивості стабільності *in vivo*, можуть бути настільки в'язкими, що ін'єкція через голки з тонким калібром, є складною. Навпаки, наповнювачі на основі ГК, які відносно легко можна ін'єктувати через голки з тонким калібром, часто мають відносно гірші властивості стабільності *in vivo*.

Один із способів подолання цієї проблеми полягає в застосуванні перехресно-зшитих наповнювачів на основі ГК. Перехресно-зшита ГК утворюється шляхом взаємодії вільної ГК з перехресним зшиваючим агентом у відповідних умовах реакції. Добре відомі способи

одержання наповнювачів м'яких тканин на основі ГК, що включають перехресно-зшити і вільну ГК.

Запропоновано включати деякі терапевтичні агенти, наприклад знеболюючі агенти, такі як лідокаїн, в композиції, що ін'єктуються, на основі ГК. На жаль, композиції, що ін'єктуються на основі ГК, які включають лідокаїн, під час способу приготування, схильні до часткової або майже повної деградації перед ін'єкцією, особливо під час стадій високотемпературної стерилізації і/або при розміщенні на зберігання на будь-який значний проміжок часу.

Завдання композицій м'якого наповнювача на основі ГК і способів їх одержання і застосування, як описано, полягають в тому, щоб запропонувати наповнювачі м'яких тканин, які не викликають алергічні реакції у пацієнтів, є біосумісними і стабільними і застосовні *in vivo*, і включають один або більш ніж один локальний знеболюючий агент.

Короткий виклад суті винаходу

Опис даного винаходу відноситься до наповнювачів м'яких тканин, наприклад шкірних і підшкірних наповнювачів на основі гіалуронової кислоти (ГК) і фармацевтично прийнятних солей ГК, наприклад гіалуронату натрію (NaГК). Композиції на основі ГК, описані в цьому документі, включають терапевтично ефективну кількість щонайменше одного знеболюючого агента. У одному з втілень, наприклад, знеболюючий агент є лідокаїном. Композиції на основі ГК згідно даного винаходу, що включають щонайменше один знеболюючий агент, мають поліпшену стабільність, в порівнянні із звичайними композиціями на основі ГК, що включають, наприклад лідокаїн, будучи схильними до способів стерилізації, таких як автоклавування і при зберіганні впродовж тривалих періодів часу при температурі навколишнього середовища. Також запропоновані способи одержання таких композицій на основі ГК, а також продукти, одержані за допомогою таких способів.

У цьому документі описані композиції наповнювачів для м'яких тканин, де вказані композиції загалом містять: компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехресно-зшитий перехресно зшиваючим агентом, вибраним з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропоксид) бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропоксид) етилену і 1, -(2,3-епоксипропіл) -2,3-епоксициклогексану, і 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру; і щонайменше один знеболюючий агент комбінований з перехресно-зшитим компонентом ГК.

У ще одному втіленні щонайменше один знеболюючий агент є лідокаїном. У ще одному втіленні кількість знеболюючого агента представлена в концентрації від приблизно 0,1 % до приблизно 5,0 мас. % композиції. У ще одному втіленні знеболюючий агент представлений в концентрації від приблизно 0,2 % до приблизно 1,0 мас. % композиції. У одному з втілень, знеболюючий агент є лідокаїном і представлений в концентрації приблизно 0,3 мас. % композиції.

У ще одному втіленні композиція наповнювача м'яких тканин має силу виштовхування від приблизно 10 Н до приблизно 13 Н, наприклад, при швидкості приблизно 12,5 мм/хв. У ще одному втіленні композиція має в'язкість від приблизно 5 Па*с до приблизно 450 Па*с, наприклад виміряною при приблизно 5 Гц.

У одному з втілень компонент ГК є гелем, наприклад, когезійним гідратованим гелем. У одному з втілень компонент ГК є перехресно-зшитим гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % до приблизно 10 % вільної ГК. Для завдань цього винаходу вільна ГК включає дійсно незшити перехресним зв'язком ГК, а також в незначній степені зшиті перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти ГК, усі з яких представлені в розчинній у воді формі.

У інших втіленнях компонент ГК містить більше ніж приблизно 10 %, наприклад, більше ніж приблизно 15 %, наприклад, до або більше ніж приблизно 20 % вільної ГК.

У ще одному втіленні компонент ГК є гелем, що містить частки перехресно-зшитої ГК у відносно плинному середовищі вільної ГК. У деяких втіленнях компонент ГК має середній розмір часток більше ніж приблизно 200 мкм, наприклад, більше ніж приблизно 250 мкм.

У цьому документі додатково описана композиція наповнювача м'яких тканин, що містить: компонент ГК, перехресно зшитий з 1,4-бутандіолдигліцидильним ефіром (БДДЕ), де вказаний ГК компонент має ступінь перехресного зшивання менше ніж приблизно 5 %, наприклад приблизно 2 %, і знеболюючий агент, що має концентрацію від приблизно 0,1 % до приблизно 5,0 мас. % композиції наповнювача м'яких тканин, де знеболюючий агент є лідокаїном.

У цьому документі додатково описані способи приготування композиції наповнювача м'яких тканин, де в способах здійснюють стадії: одержання компонента ГК, перехресно-зшитого за допомогою щонайменше одного перехресно-зшиваючого агента, вибраного з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропоксид) бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропоксид) етилену і 1, -(2,3-епоксипропіл) -2,3-

епоксициклогексану і 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру або їх комбінацій; доведення рН вказаного ГК компонента до рН більше приблизно 7,2; і додавання розчину, що містить щонайменше один знеболюючий агент, до компонента ГК, що має доведений рН, з одержанням композиції наповнювача на основі ГК.

5 У ще одному втіленні композицію стерилізують, наприклад, шляхом автоклавування, з утворенням стерилізованої композиції, і де стерилізована композиція стабільна при температурі навколишнього середовища в продовж щонайменше приблизно 6 місяців, наприклад, щонайменше 9 місяців, щонайменше приблизно 12 місяців або більше.

10 У ще одному втіленні доведений рН складає більше приблизно 7,5. У ще одному втіленні в способі додатково здійснюють стадію гомогенізації компонента ГК в час або після стадії додавання розчину що містить щонайменше один знеболюючий агент. У ще одному втіленні на стадії гомогенізації композицію піддають змішуванню з контрольованим зусиллям зрушення.

15 У ще одному втіленні на стадії одержання компонента ГК здійснюють одержання сухого вільного матеріалу NaГК і гідратування сухого вільного матеріалу NaГК в лужному розчині з одержанням лужного вільного гелю NaГК. У ще одному втіленні лужний вільний гель NaГК має рН більше ніж приблизно 8,0. У ще одному втіленні рН складає більше ніж приблизно 10.

У ще одному втіленні компонент ГК містить більше ніж приблизно 20 % вільної ГК і перехресно-зшитий фрагмент компонента ГК має ступінь перехресного зшивання менше ніж приблизно 6 % або менше ніж приблизно 5 %.

20 У ще одному втіленні композиція наповнювача м'яких тканин має природу у вигляді часток, якій містить частки перехресно-зшитої ГК, що диспергують в плинному розчинному середовищі ГК. У деяких втіленнях середній розмір таких часток складає щонайменше приблизно 200 мкм, і в інших втіленнях середній розмір таких часток складає щонайменше приблизно 250 мкм.

25 У цьому документі додатково описана композиція наповнювача м'яких тканин, що містить: компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехресно зшитий за допомогою 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), де вказаний ГК компонент має ступінь перехресного зшивання менше ніж приблизно 5 %, і знеболюючий агент, що має концентрацію від приблизно 0,1 % до приблизно 5,0 мас. % композиції наповнювача м'яких тканин, де знеболюючий агент є лідокаїном.

30 У конкретному втіленні винаходу додатково описаний спосіб приготування композиції наповнювача м'яких тканин, при якому здійснюють стадії: одержання безводного вільного матеріалу NaГК і гідратування безводного вільного матеріалу NaГК в лужному розчині з одержанням лужного вільного гелю NaГК; перехресного зшивання вільного гелю NaГК за допомогою БДДЕ з утворенням перехресно-зшитої лужної композиції ГК з мірою перехресного зшивання менше ніж приблизно 5 % і рН більше приблизно 7,2; додавання розчину, що містить лідокаїн HCl до компонента ГК, що має доведений рН, з одержанням вказаної композиції наповнювача на основі ГК; гомогенізації композиції наповнювача на основі ГК, таким чином, з утворенням гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК; і стерилізації гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК, таким чином з утворенням стерилізованої композиції наповнювача на основі ГК, де композиція наповнювача м'яких тканин має розмір часток більше ніж приблизно 200 мкм, наприклад розмір часток більше ніж приблизно 250 мкм.

Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1 графічно ілюструє концентрацію лідокаїну у формі гелю зразка 5 в прикладі 4, приготованої за допомогою способу відповідно до тесту 2 залежно від часу.

45 Визначення

Передбачається, що деякі терміни, використовувані в описі, відносяться до наступних визначень, як детально викладено нижче. Коли визначення термінів відхиляється від зазвичай використовуваного значення цього терміну, тоді, якщо не вказане інше, заявник має намір використовувати приведені нижче визначення.

50 Використовуваний в цьому документі термін "стабільний при автоклавуванні" або "стабільний до автоклавування" описує продукт або композицію, стійку до деградації, таким чином, що продукт або композиція містить щонайменше один, і переважно усе з наступних аспектів після ефективної автоклавної стерилізації: прозорість, рН, силу виштовхування і характеристики реологій, концентрацію гіалуронової кислоти (ГК), стерильність, осмолярність і концентрацію лідокаїну.

55 Використовуваний в цьому документі термін "високомолекулярна ГК" описує речовину ГК, що має молекулярну масу щонайменше від приблизно 1,0 мільйон Дальтон (м.м. $\geq 10^6$ або 1 МДа) до приблизно 4,0 МДа. Наприклад, високомолекулярна ГК в композиції згідно даного винаходу може мати молекулярну масу приблизно 2,0 МДа. У ще одному прикладі 60 високомолекулярна ГК може мати молекулярну масу приблизно 2,8 МДа.

Використовуваний в цьому документі термін "низькомолекулярна ГК" описує речовину ГК, що має молекулярну масу менше ніж приблизно 1,0 МДа. Низькомолекулярна ГК може мати молекулярну масу від приблизно 200000 Да (0,2 МДа) до менше ніж приблизно 1,0 МДа, наприклад від приблизно 300000 Да (0,3 МДа) до приблизно 750000 Да. (0,75 МДа).

Використовуваний в цьому документі термін "ступінь перехресного зшивання" відноситься до міжмолекулярних сполук зшиваючих індивідуальні молекули полімеру ГК або мономерні ланцюги в міцну структуру, або, як розкрито в цьому документі, композицію наповнювача м'яких тканин. Крім того, ступінь перехресного зшивання для завдань даного опису додатково визначається як відсоток масової долі перехресно-зшиваючого агента до мономерних одиниць ГК в перехресно-зшитому фрагменті композиції на основі ГК. Вона вимірюється масовою долею мономерів ГК відносно перехресно-зшиваючого агента (мономери ГК: перехресно-зшиваючий агент).

Використовуваний в цьому документі термін "вільна ГК" відноситься до індивідуальних молекул полімеру ГК, які не є перехресно-зшитими або в незначній степені перехресно-зшиті (дуже низька ступінь перехресного зшивання) з сильно перехресно-зшитою (висока ступінь перехресного зшивання) макромолекулярною структурою, що становить композицію наповнювача м'яких тканин. Вільна ГК, як правило, залишається розчинною у воді. Вільна ГК альтернативно може бути визначена як що "не є перехресною зшитою" або як в незначній степені перехресно зшитий компонент макромолекулярної структури, що становить композицію розкритого тут наповнювача м'яких тканин.

Використовуваним в цьому документі терміном "когезійний" є здатність композиції на основі ГК зберігати свою форму і перешкоджати деформації. На когезійність серед інших чинників впливає доля молекулярної маси початкової вільної ГК, ступінь перехресного зшивання, кількість залишкової вільної ГК після перехресного зшивання і рН композиції на основі ГК. Когезійна композиція на основі ГК протистоїть фазовому розподілу при тестуванні відповідно до способу, розкритого тут в прикладі 1.

Детальний опис винаходу

Опис даного винаходу загалом відноситься до наповнювачів м'яких тканин, наприклад шкірних і підшкірних наповнювачів на основі гіалуронової кислоти (ГК) і фармацевтично прийнятних солей ГК, наприклад гіалуронату натрію (NaГК). У одному з аспектів композиції на основі ГК, описані в цьому документі, включають терапевтично ефективну кількість щонайменше одного знеболюючого агента, наприклад, лідокаїну. Композиції на основі ГК згідно даного винаходу, що включають щонайменше один знеболюючий агент, мають поліпшену стабільність в порівнянні із звичайними композиціями на основі ГК, що включають, наприклад лідокаїн, будучи схильними до високих температур і тисків, наприклад таких, які виникають під час способів стерилізації теплом і під тиском, наприклад, автоклавування, і наприклад під час зберігання при температурі навколишнього середовища впродовж тривалого періоду часу.

Стабільні композиції зберігають щонайменше один з або усі з наступних аспектів після ефективно стерилізації шляхом автоклавування і при тривалому зберіганні: прозорість, рН для застосування пацієнтом, сила виштовхування і характеристики реологій, концентрація ГК, стерильність, осмолярність і концентрація лідокаїну. Також запропоновані методи або способи приготування таких композицій на основі ГК, а також продукти, одержані за допомогою таких методів або способів.

Використовуваний в цьому документі термін "гіалуронова кислота (ГК)" може відноситися до будь-якої з її гіалуронатних солей, і включає гіалуронат натрію (NaГК), гіалуронат калію, гіалуронат магнію, гіалуронат кальцію і їх комбінації, але не обмежується ними.

Як правило, концентрація ГК описаної тут композиції переважно складає щонайменше 10 мг/мл і до приблизно 40 мг/мл. Наприклад, концентрація ГК в деяких з композицій знаходиться в діапазоні від приблизно 20 мг/мл до приблизно 30 мг/мл. Крім того, наприклад, в деяких втіленнях композиції мають концентрацію ГК приблизно 22 мг/мл, приблизно 24 мг/мл, приблизно 26 мг/мл, або приблизно 28 мг/мл.

Додатково, концентрація одного або більш ніж одного знеболюючого агента є кількістю, ефективна для зменшення болю, який випробовують при ін'єкції композиції. Щонайменше один знеболюючий засіб для місцевого введення може бути вибраний з групи амбукаїну, амоланону, амілокіну, беноксинату, бензокаїну, бетоксикаїну, біфенаміну, бупивакаїну, бутаккаїну, бутамбену, бутаниликаїну, бутетаміну, бутоксикаїну, картикаїну, хлорпрокаїну, кокаетиліну, кокаїну, циклометикаїну, дибукаїну, диметисоквіну, диметоккаїну, диперодону, дициклоніду, еггонідину, еггоніну, етилхлориду, етидокаїну, бета-еукаїну, еупроцину, фенолкоміну, формокаїну, гексилкаїну, гідрокситетракаїну, ізобутил пара-амінобензоату, лейцинокаїну, мезилату, левоксадролу, лідокаїну, мепивакаїну, меприлкаїну, метабутоксикаїну, метилхлориду,

миртекаїну, наепаїну, октакаїну, ортокаїну, оксетазаїну, паретоксикаїну, фенакаїну, фенолу, піперокаїну, піридокаїну, полідоканолу, прамоксину, прилокаїну, прокаїну, пропаноккаїну, пропараккаїну, пропіпокаїну, пропоксикаїну, псевдококаїну, піррокаїну, ропівакаїну, саліцилового спирту, тетракаїну, толикаїну, тримекаїну, золаміну і їх солей. У одному з втілень щонайменше

5 один знеболюючий агент є лідокаїном, таким як у формі лідокаїну HCl. Описані в цьому документі композиції можуть мати концентрацію лідокаїну приблизно 0,1 % до приблизно 5 мас. % композиції, наприклад від приблизно 0,2 % до приблизно 1,0 мас. % композиції. У

10 одному з втілень композиція має концентрацію лідокаїну приблизно 0,3 мас. % (мас. %) композиції. Концентрація лідокаїну в описаній в цьому документі композиції може бути терапевтично ефективною, означаючи, що концентрація підходить для забезпечення

терапевтичної користі, не завдаючи пацієнтові шкоди.

У одному з аспектів винаходу запропонований спосіб приготування композиції на основі ГК, що включає ефективну кількість лідокаїну, де в спосіб готують композицію попередника, що

15 додатково містить перехресно-зшитий гель на основі ГК, до неї додають розчин, що містить лідокаїн, наприклад, у формі лідокаїну HCl, і гомогенізують суміш з одержанням когезійної щонайменше частково перехресно-зшитої композиції на основі ГК, що включає лідокаїн, яка стабільна при автоклавуванні. Когезійний перехресно-зшитий гель на основі ГК включає не

більше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 мас./об. % вільної ГК або в незначній степені зшитої речовини вільної ГК.

20 Не бажаючи бути пов'язаними якою-небудь теорією, вважають, що висока когезійна здатність композиції попередника в деяких втіленнях винаходу діє так, щоб частково або повністю попереджати або перешкоджати якому-небудь руйнуванню або деградації перехресно-зшитої ГК в композиції при додаванні лідокаїну.

Вважають, що така деградація може в основному виникати оскільки множина, можлива

25 більшість перехресно-зшитих гелів на основі ГК зазвичай готують таким чином, що одержують гелі, які не досить когезійні для попередження такої деградації при додаванні лідокаїну. Нині виявили, що додавання лідокаїну до в достатній степені когезійним композиціям на основі ГК не викликає істотної або значної деградації композиції, і композиції зберігають свою цілісність з точки зору реології, в'язкості, зовнішнього вигляду і інших характеристик навіть при зберіганні

30 впродовж тривалого періоду часу, наприклад, впродовж періоду часу щонайменше приблизно від 6 місяців до року або більше, і навіть після того, як їх піддають стерилізації, наприклад автоклавуванню.

Несподівано виявили, що препарати перехресно-зшитих композицій на основі ГК, що

35 включають лідокаїн, можуть бути приготовані згідно з винаходом, щоб одержати стабільні при стерилізації композиції ГК/, що ін'єктуються, лідокаїн.

У цьому документі додатково описаний спосіб одержання стабільних композицій на основі

ГК, що містять ефективну кількість лідокаїну, шляхом приготування когезійної перехресно-зшитої композиції попередника на основі ГК, додавання до композиції попередника хлоргідрату лідокаїну з утворенням суміші гелю ГК/лідокаїн, і гомогенізації суміші з одержанням перехресно-

40 зшитої композиції на основі ГК, яка стабільна при автоклавуванні.

У деяких втіленнях композиція попередник є гелем, який містить менш приблизно 1 % розчинної в рідині форми вільної ГК. У інших втіленнях композиція попередника містить не

більше від 1 об. % до 10 об. % вільної ГК.

Композиція попередник може містити перший компонент, що включає відносно-високу

45 ступінь перехресно-зшитих часток ГК по суті в твердій фазі, і другий компонент, що містить вільну або у відносно меншій степені перехресно-зшиту ГК по суті в рідкій фазі, в якій диспергують у відносно високій степені перехресно-зшиті частки. Композиція може включати від приблизно 10 об. % до приблизно 20 об. % або більше вільної ГК.

У деяких втіленнях вільна ГК складає менше ніж 20 мас. % композиції. Наприклад, вільна ГК

50 складає менше ніж 10 мас. % компоненту ГК. У ще одному прикладі друга порція складає від приблизно 1 % до приблизно 10 мас. % компоненту ГК.

Наприклад, композиція попередник може містити когезійний гель на основі ГК.

У інших втіленнях вільна ГК складає більше ніж приблизно 20 мас. % компонента ГК.

У деяких втіленнях композиції згідно даного винаходу мають природу часток і містять частки

55 у відносно високій степені перехресно-зшитої ГК, такої, що диспергує в середовищі з вільною ГК. У деяких втіленнях середній розмір таких часток перехресно-зшитої ГК складає щонайменше приблизно 200 мкм або щонайменше приблизно 250 мкм. Такі композиції у вигляді часток, як правило, менш когезійні в порівнянні з по іншому схожими композиціями, в яких відсутні помітні частки, або мають частки, що мають середній розмір менше ніж 200 мкм.

Наприклад, в деяких втіленнях композиція попередник може бути одержана шляхом пресування маси у відносно високій степені перехресно-зшитого гелю на основі ГК через решето або сито з одержанням у відносно високій степені перехресно-зшитих часток ГК, що мають загалом однорідний розмір і форму. Ці частки потім змішують з речовиною носія,

наприклад кількістю вільної ГК з одержанням гелю. Крім того, запропонований спосіб одержання композиції на основі ГК, що включає ефективну кількість лідокаїну, де в способі готують композицію попередник включаючий, що має по суті нейтральний рН щонайменше частково перехресно-зшитий гель на основі ГК, і доводять рН гелю до значення більше ніж приблизно 7,2, наприклад, від приблизно 7,5 до приблизно 8,0. У способі додатково здійснюють стадію комбінування розчину, що містить лідокаїн, наприклад, у формі лідокаїну HCl, із злегка лужним гелем після доведення рН і одержання композиції на основі ГК, що включає лідокаїн, що стабільна при автоклавуванні.

Ще в одному способі одержання стабільної композиції на основі ГК, що містить ефективну кількість лідокаїну, як описано, загалом здійснюють стадії: одержання очищеного матеріалу NaГК, наприклад у формі волокон; гідратування матеріалу; і перехресного зшивання гідратованого матеріалу з відповідним перехресно-зшиваючим агентом з утворенням перехресно-зшитого гелю на основі ГК. У способі додатково здійснюють стадії нейтралізації і набрякання гелю, і додавання до гелю розчину, що містить лідокаїн, переважно кислій солі хлоргідрату лідокаїну, з утворенням гелю ГК/лідокаїн. Додатково в способі здійснюють гомогенізацію гелю ГК/лідокаїн і упаковку гомогенізованого гелю ГК/лідокаїн, наприклад, в шприци для дозування. Шприци потім стерилізують шляхом автоклавування при ефективній температурі і тиску. Відповідно до опису даного винаходу упаковані і стерилізовані когезійні гелі NaГК/лідокаїн проявляють поліпшену стабільність в порівнянні з композиціями на основі ГК, що включають лідокаїн, які виготовлені з використанням звичайних способів.

Вважають, що продукти і композиції згідно даного винаходу є стерильними при дії температур щонайменше від приблизно 120 °C до приблизно 130 °C і тисків щонайменше від приблизно 12 фунтів на квадратний дюйм (82,7 кПа) до приблизно 20 ф./кв.дюйм (137,9 кПа) під час автоклавування впродовж періоду щонайменше приблизно від 1 хвилини до приблизно 15 хвилин.

Продукти і композиції згідно даного винаходу також залишаються стабільними при зберіганні впродовж тривалих періодів часу при кімнатній температурі. Переважно, композиції згідно даного винаходу залишаються стабільними впродовж періоду щонайменше приблизно двох місяців, або щонайменше приблизно шести місяців, або щонайменше приблизно 9 місяців, або щонайменше приблизно 12 місяців, або щонайменше приблизно 36 місяців, при температурах щонайменше приблизно 25 °C. У конкретному втіленні композиції стабільні при температурі до приблизно 45 °C впродовж періоду щонайменше двох місяців.

Спосіб одержання включає, в одному з втілень, початкову стадію одержання неочищеної речовини ГК у формі безводних волокон або порошку ГК. Неочищена речовина ГК може бути ГК, її солі і суміші. У переважному втіленні речовина ГК містить волокна або порошок NaГК, і ще прийнятніше, NaГК з бактерійного джерела. У деяких аспектах опису даного винаходу речовина ГК може бути одержана з тварини. Речовина ГК може бути комбінацією неочищених речовин, що включають ГК і щонайменше один інший полісахарид, наприклад глюкозаміногліканів (ГАГ).

У деяких втіленнях речовина ГК в композиції майже повністю містить або складається з високомолекулярної ГК. Тобто, майже 100 % речовини ГК в композиції згідно даного винаходу може бути високомолекулярну ГК, як визначено вище. У інших втіленнях речовина ГК в композиції містить комбінацію високомолекулярної ГК і відносно низькомолекулярної ГК, як визначено вище.

Речовина ГК в композиції може містити від приблизно 5 % до приблизно 95 % високомолекулярної ГК з балансом речовини ГК, що включає низькомолекулярну ГК. У типовому втіленні винаходу відношення високомолекулярної до низькомолекулярної ГК складає щонайменше приблизно і переважно більше ніж 2 (мас. \geq 2), де високомолекулярна ГК має молекулярну масу більше 1,0 МДа.

Фахівцеві в цій області техніки зрозуміло, що вибір високо- і низькомолекулярної речовини ГК і їх відносні відсотки або зв'язки залежать від бажаних характеристик, наприклад сили виштовхування, модуля пружності, модуля в'язкості і фазового кута, вираженого як відношення модуля в'язкості до модуля пружності, когезійності і так далі кінцевого заснованого на ГК продукту. Додаткову інформацію, яка може бути корисна для розуміння цього і інших аспектів даного винаходу, дивися в Lebreton, публікація заявки на патент США № 2006/0194758, повний опис якої включений в цей документ шляхом посилання.

Гелі на основі ГК можуть бути приготовані відповідно до опису даного винаходу спочатку шляхом очищення сухої або неочищеної речовини ГК, що має бажане відношення високої/низької молекулярної маси. Ці стадії загалом включають гідратування сухих волокон ГК або порошку з бажаним відношенням високої/низької молекулярної маси, наприклад з використанням чистої води, і фільтрування матеріалу для видалення великих сторонніх часток і інших домішок. Фільтровану гідратовану речовину потім сушать і очищають. Високо і низькомолекулярна ГК можуть бути очищені окремо, або можуть бути змішані разом, наприклад, у бажаному відношенні безпосередньо перед перехресним зшиванням.

У одному з аспектів даного опису чисті безводні волокна ГК гідратують в лужному розчині з одержанням вільного лужного NaГК гелю. Будь-який відповідний лужний розчин може бути використаний для гідратування NaГК на цій стадії, наприклад водні розчини, що містять гідроксид натрію (NaOH), гідроксид калію (KOH), бікарбонат натрію (NaHCO₃), гідроксид літію (LiOH) і т.п, але не обмежуючись ними. У ще одному втіленні відповідний лужний розчин є водними розчинами, що містять NaOH. Лужний гель, що виходить в результаті має рН більше 7,5. рН лужного гелю, що виходить в результаті може складати більше ніж 9, або більше ніж 10, або більше ніж 12, або більше ніж 13.

Наступна стадія в способі приготування включає стадію перехресного зшивання гідратованого лужного гелю NaГК за допомогою відповідного перехресного зшиваючого агента. Перехресно-зшиваючий агент може бути будь-який агент, який, як відомо, підходить для перехресного зшивання полісахаридів, і їх похідних за допомогою їх гідроксильних груп. Відповідні перехресно-зшиваючі агенти включають 1,4-бутандіолдигліцидильний ефір (або 1,4-біс(2,3-епоксипропокси) бутан або 1,4-бісглицидилоксибутан, усі з яких загалом відомі як БДДЕ), 1,2-біс(2,3-епоксипропокси) етилен і 1-(2,3-епоксипропіл) -2,3-епоксициклогексан, але не обмежуються ними. Застосування більше ніж одного перехресно-зшиваючого агента або перехресно-зшиваючого агента, що відрізняється, не виключається з об'єму даного опису. У одному з аспектів даного опису описані в цьому документі гелі ГК перехресно-зшиті з використанням БДДЕ.

Стадія перехресного зшивання може бути здійснена з використанням будь-яких засобів, відомих фахівцям в цій області техніки. Фахівцям в цій області техніки зрозуміло те, як оптимізувати умови перехресного зшивання відповідно до природи ГК, і як здійснювати перехресне зшивання в оптимізованій степені.

"Ступінь перехресного зшивання" для завдань даного опису визначається як виражене у відсотках масове відношення перехресно-зшиваючого агента до ГК-мономерних одиниць в перехресно-зшитому фрагменті композиції на основі ГК. Її вимірюють за масовим відношенням мономерів ГК до перехресно-зшиваючого агента (мономери ГК: перехресно-зшиваючий агент).

Ступінь перехресного зшивання в компоненті ГК композицій згідно даного винаходу складає щонайменше приблизно 2 % і до приблизно 20 %.

У деяких втіленнях ступінь перехресного зшивання складає від приблизно 4 % до приблизно 12 %. У деяких втіленнях ступінь перехресного зшивання складає менше ніж приблизно 6 %, наприклад менше ніж приблизно 5 %.

У інших втіленнях ступінь перехресного зшивання складає більше ніж 5 %, наприклад від приблизно 6 % до приблизно 8 %.

У деяких втіленнях компонент ГК здатний абсорбуватися щонайменше приблизно одноразово його масі у воді. При нейтралізації і набряканні перехресно-зшитий компонент ГК і вода, абсорбована перехресно-зшитим компонентом ГК, знаходяться в масовому відношенні приблизно 1:1. Гідратовані засновані на ГК гелі, що утворюються в результаті, мають властивість, що полягає в тому, що вони висококогезійні.

Гелі на основі ГК відповідно до деяких втілень винаходу можуть мати достатню когезійність, таким чином, що гелі не зазнаватимуть значного фазового розподілу після центрифугування гелю при 2000 об./хв впродовж 5 хвилин. У ще одному втіленні гелі мають властивість, що полягає в тому, що вони здатні абсорбувати воду щонайменше одноразово їх масі і мають достатню когезійність, таку що після набрякання у воді при масовому відношенні гель/вода приблизно 1:1, гелі зберігають свою цілісність, наприклад будучи схильними до центрифугування.

Гідратовані перехресно-зшиті гелі ГК можуть набрякати з одержанням бажаної когезійності. Ця стадія може бути здійснена шляхом нейтралізації перехресно-зшитого гідратованого гелю ГК, наприклад шляхом додавання водного розчину, що містить кислоту, таку як HCl. Гелі потім набрякають в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) впродовж достатнього періоду часу і при низькій температурі.

У одному з втілень набряклі гелі висококогезійні, що утворюються в результаті, за відсутності видимих окремих часток, наприклад за відсутності окремих часток, спостережуваних неозброєним оком. У переважному втіленні гелі не мають візуально окремими частками при збільшенні менше ніж 35X.

Гелі нині очищають за допомогою звичайних способів, таких як діаліз або спиртове осадження, для виділення перехресно-зшитої речовини для стабілізації рН речовини і для видалення будь-якого перехресно-зшиваючого агента, що не прореагував. Додаткова кількість води або злегка лужного водного розчину може бути додана для доведення концентрації NaГК в композиції до бажаного рівня.

рН очищених, по суті рН -нейтральних перехресно-зшитих гелів ГК переважно доводять для того, щоб гель став злегка лужним, так, щоб гелі мали рН більше ніж приблизно 7,2, наприклад від приблизно 7,5 до приблизно 8,0. Ця стадія може бути здійснена за допомогою будь-яких відповідних способів, наприклад шляхом додавання до гелів відповідної кількості розведеної NaOH, KOH, NaHCO₃ або LiOH або будь-якої іншої лужної молекули, розчину і буферної композиції, відомої фахівцям в цій області техніки.

Ефективна кількість лідокаїну, такого як лідокаїн HCl, потім додають до очищених когезійних гелів NaГК. Наприклад в деяких втіленнях лідокаїн HCl одержують в порошкоподібній формі, яку солюбілізують з використанням води для ін'єкції (ВДІ). Гелі зберігають нейтральними за допомогою буфера або шляхом доведення рН за допомогою розведеної NaOH для того, щоб кінцева композиція ГК/лідокаїн мала бажаний по суті нейтральний рН. Переважно, кінцеві композиції наповнювача на основі ГК, що включають лідокаїн, мають концентрацію лідокаїну від щонайменше приблизно 0,1 % до приблизно 5 %, наприклад приблизно 2 мас. % композиції, або в ще одному прикладі приблизно 0,3 %.

Після додавання лідокаїн HCl, або альтернативно, під час додавання лідокаїн HCl, гелі або композиції ГК/лідокаїн гомогенізують для одержання високомогогенних когезійних гелів ГК/лідокаїн, що мають бажану цілісність і стабільність. Переважно, на стадії гомогенізації здійснюють змішування, перемішування або подрібнення гелів з контрольованою силою зрушення з одержанням по суті гомогенних сумішей.

Описані в цьому документі композиції ГК/лідокаїн демонструють в'язкість, яка залежить від властивостей композиції і присутності щонайменше одного знеболуючого агента. В'язкість композиції ГК/лідокаїн може складати від приблизно 50 Па*с до приблизно 450 Па*с. В інших втіленнях в'язкість може складати від приблизно 50 Па*с до приблизно 300 Па*с, від приблизно 100 Па*с до приблизно 400 Па*с, або від приблизно 250 Па*с до приблизно 400 Па*с, або від приблизно 50 Па*с до приблизно 250 Па*с.

Після гомогенізації композиції ГК/лідокаїн вводять в шприци і стерилізують. Шприци, корисні у відповідності з описом даного винаходу, включають будь-який шприц, відомий в області техніки, який здатний доставляти в'язкі композиції, що заповнюють шкіру. Шприци як правило мають внутрішній об'єм від приблизно 0,4 мл до приблизно 3 мл, прийнятніше від приблизно 0,5 мл до приблизно 1,5 мл або від приблизно 0,8 мл до приблизно 2,5 мл Цей внутрішній об'єм асоціюється з внутрішнім діаметром шприца, який грає ключову роль для сили виштовхування, необхідної для ін'єкції тих, що мають високу в'язкість композицій, що заповнюють шкіру. Внутрішні діаметри як правило складають від приблизно 4 мм до приблизно 9 мм, прийнятніше від приблизно 4,5 мм до приблизно 6,5 мм або від приблизно 4,5 мм до приблизно 8,8 мм. Крім того, сили виштовхування, необхідні для доставки композиції ГК/лідокаїн з шприца, залежать від калібру голки. Калібри зазвичай використовуваних голок включають калібри від приблизно 18G до приблизно 40G, прийнятніше від приблизно 25G до приблизно 33G або від приблизно 16G до приблизно 25G. Фахівець в цій області техніки може визначити правильні розміри шприца і калібр голки, що вимагається для досягнення конкретних вимог сили виштовхування.

Сили виштовхування, що демонструються описаними тут композиціями ГК/лідокаїн, з використанням описаних вище розмірів голок, досягаються при швидкостях ін'єкцій, які комфортні для пацієнта. Термін комфортний для пацієнта використовується для визначення швидкості ін'єкції, яка не ушкоджує або викликає надмірний біль у пацієнта після ін'єкції в м'яку тканину. Фахівцеві в цій області техніки зрозуміло, що використовуваний тут термін комфортабельний включає не лише комфорт пацієнта, але також комфорт і здатність лікаря або медичного працівника ін'єкувати композиції ГК/лідокаїн. Хоча певні сили виштовхування можуть бути досягнуті з використанням композицій ГК/лідокаїн, описаних в даному винаході, фахівцеві в цій області техніки зрозуміло, що високі сили виштовхування можуть привести до втрати контролю під час ін'єкції, і що така втрата контролю може привести в результаті до додаткового болю у пацієнта. Сили виштовхування композицій ГК/лідокаїн згідно даного

винаходу може складати від приблизно 8 Н до приблизно 15 Н, або прийнятніше від приблизно 10 Н до приблизно 13 Н, або від приблизно 11 Н до приблизно 12 Н.

Використовуваний в цьому документі термін "стерилізація" включає будь-який спосіб, відомий в області техніки, який ефективно вбиває або усуває заразливих агенти, переважно по суті не змінюючи деградацію композицій ГК/лідоканін.

Один з переважних способів стерилізації заповнених шприців здійснюють шляхом автоклавування. Автоклавування може бути здійснене шляхом застосування комбінації нагрівання, тиску і вологості до зразка, що потребує стерилізації. Безліч різних температур стерилізації, тисків і часів циклу може бути використано для цієї стадії. Наприклад, заповнені шприци можуть бути стерилізовані при температурі щонайменше від приблизно 120 °C до приблизно 130 °C або більше. Вологість може використовуватися або не використовуватися. Тиск, застосовуваний в деяких втіленнях залежно від температури, використовуючої в способі стерилізації. Цикл стерилізації може складати щонайменше від приблизно 1 хвилини до приблизно 20 хвилин або більше.

Ще один спосіб стерилізації включає застосування газоподібних часток, які, як відомо, вбивають або усувають заразливих агенти. Переважно етиленоксид використовують як стерилізуючий газ і, як відомо в області техніки, корисний в стерилізації медичних пристроїв і продуктів.

У ще одному способі стерилізації застосовують джерело випромінювання, яке, як відомо в області техніки, вбиває або усуває заразливих агенти. Пучок випромінювання спрямований на шприц, що містить розчин ГК/лідоканін, і довжина хвилі енергії вбиває або усуває небажані заразливих агенти. Переважна використовувана енергія включає ультрафіолетове (УФ), гамма випромінювання, видиме світло, мікрохвилі або будь-яка інша довжина хвилі або пучок довжин хвиль, які вбивають або усувають небажані заразливих агенти, переважно по суті без зміни деградації композиції ГК/лідоканін.

Крім того описані способи одержання заснованих на ГК композицій, загалом при яких здійснюють стадії одержання перехресно-зшитого гелю на основі ГК без знеболюючого засобу (далі іноді гелю-попередника), доведення рН гелю-попередника з одержанням гелю, рН, що має, від приблизно 7,2 до 8,0, і додавання відповідної кількості лідоканіну або іншого знеболюючого агента до гелю з приведеним рН з одержанням композиції на основі ГК, яка включає знеболюючий агент. У одному з втілень гелю-попередник є високо когезійним гелем, що містить не більше ніж приблизно 10 об. % вільної ГК. У ще одному втіленні гелем попередник є відносно менш когезійний гель, що містить щонайменше від 10 % до приблизно 20 об. % вільною ГК.

Приклад 1 спосіб тестування когезійності гелю

Наступні тести можуть бути здійснені для доказу когезійності заснованої на ГК композиції гелю для завдань даного опису.

Спочатку 0,2 г або 0,4 г тестованої композиції гелю поміщають в скляний шприц. Потім 0,2 г або більше фосфатного буфера додають в шприц і суміш ретельно перемішують в продовж приблизно 1 години з одержанням гомогенної суміші. Потім, гомогенізовану суміш центрифугують впродовж 5 хвилин при 2000 об./хв для видалення повітряних бульбашок і для того, щоб забезпечити декантацію будь-яких часток. Шприц потім зберігають у вертикальній позиції, і одну краплю барвника еозину розміщують на поверхні гелю за допомогою шприца і голки 18G. Через 10 хвилин барвник повільно дифундує через гель.

Після розбавлення гелю, гомогенізації і декантування гель з відносно низькою когезійністю демонструє фазовий розподіл (верхня розбавлена менш в'язка фаза без часток і нижня фаза, що складається з декантованих часток, які видно неозброєним оком або під мікроскопом). У тих же самих умовах висококогезійний гель демонструє по суті відсутність фазового розподілу, і попереджається дифузія барвника в когезійну композицію. З іншого боку, відносно менш когезійний гель демонструє ясний розподіл фаз.

Приклад 2 синтез наповнювача м'якої тканини з лідоканіном

Волокна або порошок NaГК гідратуються в лужному розчині, наприклад водному розчині, що містить NaOH. Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища, приблизно 23 °C, з утворенням по суті гомогенного лужного гелю ГК.

Перехресно-зшиваючий агент БДДЕ розбавляють у водному розчині і додають до лужного гелю ГК. Суміш гомогенізують впродовж декількох хвилин.

Альтернативно, БДДЕ може бути доданий безпосередньо до волокон ГК (сухий стан) на початку процесу перед гідратацією. Реакція перехресного зшивання потім починає протікати відносно повільно при температурі навколишнього середовища, забезпечуючи ще більш добру гомогенність і ефективність перехресного зшивання. Дивися, наприклад, Pignon et al., патент

США № 6921819, який включений в цей документ шляхом посилання, начебто він був частиною даного опису.

Суміш перехресно-зшитого гелю ГК, що утворюється в результаті, потім нагрівають при приблизно 50 °C в продовж приблизно 2,5 години. Матеріал є у високій степені перехресно-зшитим гелем ГК/БДДЕ (аспект=твердий гель). Цей перехресно-зшитий гель потім нейтралізують відповідним кислим розчином. Нейтралізований гель ГК потім набрякає у фосфатному буфері при холодній температурі, наприклад температурі приблизно 5 °C, з одержанням високо когезійного гелю ГК. У цьому конкретному прикладі забуферений фосфатом фізіологічний розчин містить воду для ін'єкції (ВДІ), двозаміщений фосфорнокислий натрій і монозаміщений фосфорнокислий натрій. Після нейтралізації і набрякання перехресно-зшитий компонент ГК і вода, абсорбована перехресно-зшитим компонентом ГК, знаходяться в масовому відношенні приблизно 1:1.

Когезійний набряклий гель ГК потім піддають механічному перемішуванню і заповнюють в діалізні мембрани і піддають діалізу проти фосфатного буфера. Гель ГК заповнюють в діалізні мембрани і піддають діалізу проти фосфатного буфера в продовж до декількох днів з регулярними замінами ванни для видалення перехресно-зшиваючого агента, що не прореагував, для стабілізації рН, роблячи його близьким до нейтрального (рН=7,2) і для забезпечення правильної осмолярності гелю ГК. Осмолярність ГК, що утворюється в результаті когезійного гелю, складає від приблизно 200 мОсмоль до приблизно 400 мОсмоль, найприйнятніше приблизно 300 мОсмоль.

Після діалізу когезійний гель ГК, що утворюється в результаті, має по суті нейтральний рН, переважно приблизно 7,2, і відсутність видимих часток в рідких середовищах при спостереженні під збільшенням менше ніж приблизно 35X.

Лідокаїн хлоридат (лідокаїн HCl) в порошковій формі спочатку солюбілізують у ВДІ і фільтрують через фільтр 0,2 мкм. Розведений розчин NaOH додають до когезійного гелю ГК для досягнення злегка основного рН (наприклад, рН від приблизно 7,5 до приблизно 8). Розчин лідокаїну HCl потім додають до злегка основного гелю для досягнення кінцевої бажаної концентрації, наприклад концентрації приблизно 0,3 % (мас.). Що досягається в результаті рН суміші ГК/лідокаїн потім складає приблизно 7 і концентрація ГК складає приблизно 24 мг/мл. Механічне перемішування здійснюють для досягнення відповідної гомогенності в стандартному реакторі, обладнаному відповідним механізмом перемішування.

Якщо бажано, то відповідна кількість вільного гелю ГК може бути додана до суміші гелю ГК/лідокаїн, забезпечуючи перевагу, що збільшує кінетику доставки лідокаїну. Наприклад, волокна вільної ГК набрякають у фосфатному буферному розчині для одержання гомогенного в'язко-еластичного гелю. Цей вільний гель ГК потім додають до перехресно-зшитого гелю ГК/лідокаїн (наприклад, при приблизно 5 % мас.). Гель, що утворюється в результаті, потім заповнюють в готові до заповнення стерильні шприци і автоклавує при достатніх температурах і тисках для стерилізації в продовж щонайменше приблизно 1 хвилини.

Після автоклавовання кінцевий продукт ГК/лідокаїн упаковують і продають лікарям. Продукт, виготовлений відповідно до цього способу, демонструє одну або більш ніж одну визначену тут властивість стабільності. Наприклад, автоклавований продукт ГК/лідокаїн має в'язкість, когезійність і сили виштовхування, які є прийнятними. Ніякої деградації продукту гелю ГК/лідокаїн не виявляють під час тестування продукту після зберігання продукту впродовж декількох місяців.

Приклад 3 Властивості наповнювачів м'яких тканин

Властивості композицій ГК/лідокаїн, виготовлених відповідно до описаних тут способів, представлені в нижчеприведеній Таблиці 1. Наприклад сили виштовхування вимірювали з використанням INSTRON® Advanced Materials Testing System Model 5564 (Instron, Norwood, MA) з використанням програмного забезпечення BLUEHILL® версія 2.11 (Instron, Norwood, MA).

Таблиця 1

	Композиція ГК/лідокаїн
Зовнішній вигляд	Гомогенний прозорий гель
рН	7,2
Сили виштовхування (Н)	10,8 Н
Вміст NaГК	23,7 мг/г
Стерильність	Стерильна (SAL(10-6))
Осмолярність	321 мОсм/кг
Вміст лідокаїну (%)	0,29 %

Продовження таблиці 1

	Композиція ГК/лідокан
Зовнішній вигляд	Гомогенний прозорий гель
Вміст 2,6-диметиланіліна	Відповідність

Для забезпечення того, щоб специфікації продукту підтримувалися впродовж терміну придатності композиції, проводили безліч досліджень. Додатковий вміст 2,6-диметиланіліну вимірювали для підтвердження того, що деградація лідокаїну відсутня.

У Таблиці 2 приведено узагальнення результатів тестування стабільності для композицій, виготовлених відповідно до описаного в цьому документі.

Таблиця 2

Тест	Композиція ГК/лідокан		
	Результати 3 місяців	Результати 6 місяців	Результати 9 місяців
Аспект прозорості і гомогенності	Відповідність	Відповідність	Відповідність
pH	7,2	7,2	7,2
Сили виштовхування (H)	11,9	11,1	11,9
Концентрація NaГК (мг/г)	23,8	23,1	24,2
Стерильність	Відповідність	Відповідність	Відповідність
Осмолярність (мОсм/кг)	349	329	342
Вміст лідокаїну (%)	0,29	0,29	0,29
Вміст 2,6-диметиланіліна	Відповідність	Відповідність	Відповідність

Виявлено, що у момент 9 місяців (з дати виготовлення) композиція продовжує задовольняти специфікаціям продукту.

Приклад 4 Кінетика вивільнення

У наступному прикладі проілюстрована кінетика вивільнення лідокаїну з когезійних гелів ГК відповідно до опису даного винаходу. Завдання Прикладу полягає в тому, щоб продемонструвати те, що лідокаїн, що міститься в гелях ГК відповідно до опису даного винаходу, вільно вивільняється з гелів після введення в шкіру.

Діаліз здійснювали для різних періодів часу (приблизно 10 г гелю поміщали в невеликий контейнер для діалізу потім занурювали в 30 г води). Після припинення кожного діалізу в заданий момент часу гель гомогенізували за допомогою шпателя, і кількість лідокаїну визначали при допомозі УФ методу. Кінцева концентрація у ванні для діалізу відповідала теоретичній концентрації лідокаїну, що вказувало на вільне вивільнення лідокаїну з гелю.

У Таблиці 3 проілюстрована концентрація лідокаїну в % (мас.), коригування значення і визначення % вивільненого лідокаїну. Додатково, Фіг. 9 графічно ілюструє результати, вказані в нижчеприведеній Таблиці 3. На Фіг. 9 вказана теоретична рівноважна концентрація лідокаїну, яка може існувати у тому випадку, якщо лідокаїн залишиться в гелі або якщо він повністю вивільниться. Відповідно до проілюстрованого тут графічно дані свідчать про те, що лідокаїн вільно вивільняється з гелю.

Таблиця 3

	ММА3056	ММА4031-EC6	ММА4031-EC2	ММА4031-EC3	ММА4031-EC4	ММА4031-EC5	ММА4029-EC7
Час діалізу (год.)	0 год.	1 год. 30 хв.	5 год.	7 год.	23 год.	48 год.	72 год.
[лідокан] (%)	0,29	0,20	0,16	0,15	0,08	0,07	0,07

Фіг. 1 демонструє, що профіль концентрації лідокаїну впродовж часу досягає рівноваги, яка відповідає вільному вивільненню лідокаїну. Препарат композиції на Фіг. 1 є когезійним перехресно-пов'язаним гелем ГК. Композиція має концентрацію ГК приблизно 24 мг/мл, приблизно 6 % перехресного зв'язування, G' приблизно 170 і відношення ГК з високою молекулярною масою до ГК з низькою молекулярною масою ГК від приблизно 95 % до 5 % до

приблизно 100 % високомолекулярною ГК. Це дослідження *in vitro* демонструє, що лідокаїн вільно вивільняється з гелю, а не затримується в гелі після імплантації.

Хоча винахід описаний і проілюстрований з деякою мірою конкретики, зрозуміло, що даний опис приведений тільки для прикладу, і що до численних змін комбінацій і перегруповань частин можна вдатися фахівцям в цій області техніки, не відступаючи від об'єму винаходу, як викладено далі.

Якщо не вказане інше, то слід розуміти, що усі числа, що виражають кількості інгредієнтів, властивості, такі як молекулярна маса, умови реакції і т.д, використовувані в описі і формулі винаходи модифікуються в усіх випадках терміном "приблизно". Відповідно, якщо не вказане інше, то числові параметри, приведені вище в описі і у формулі винаходу, є наближеннями, які можуть варіювати залежно від бажаних властивостей, яких намагаються досягти за допомогою даного винаходу. Як мінімум, і не будучи спробою обмежити заявку на винахід доктриною еквівалентів об'єму формули винаходу, кожен числовий параметр слід щонайменше розглядати у світлі безлічі приведених значущих цифр і шляхом застосування звичайних способів округлення. Не дивлячись на те, що числові діапазони і параметри, приведені в широкому об'ємі винаходу, є наближеннями, числовими значеннями, представленими в конкретних прикладах, приведені по можливості максимально точними. Проте, будь-яке числове значення за своєю природою містить деякі погрішності, що обов'язково виникають в результаті стандартного відхилення, що виявляється у відповідних їм тестуючих вимірюваннях.

Якщо тут не вказане інше або явно не суперечить по контексту, то терміни "a", "an", "the" і близькі об'єкти посилання, використовувані в контексті опису винаходу (особливо в контексті наступної формули винаходу), слід розглядати, як що охоплюють одиничне і множинне. Перерахування тут діапазонів значень усього лише призначене для того, щоб служити як метод умовного позначення для індивідуального посилання на кожне окреме значення, що виявляється в межах діапазону. Якщо тут не вказане інше, то кожне індивідуальне значення включене в опис таким чином, начеб то воно було тут приведені індивідуально. Усі описані тут способи можуть бути здійснені у будь-якій відповідній послідовності, якщо не вказане інше або явно не суперечить по контексту. Передбачається, що застосування будь-кого і усіх прикладів, або приведених тут ілюстративних оборотів (наприклад, "такий як") служить лише для кращого розкриття винаходу і не накладає обмеження на заявлений іншим чином об'єм винаходу. Ніякі обороти в описі не слід розглядати як що вказують на який-небудь не заявлений елемент, необхідний для практичної реалізації винаходу.

Розкриті в цьому документі угруповання альтернативних елементів або втілень винаходу не слід розглядати як обмеження. Кожен член групи може бути згаданий і заявлений індивідуально або у будь-якій комбінації з іншими членами групи або іншими виявленими тут елементами. Вважають, що один або більш ніж один член групи може бути включений в або виключений з групи з причин зручності і патентоздатності. Коли виникає будь-яке з таких включень або виключень, тоді опис очевидно містить модифіковану групу, таким чином задовольняючи письмовому опису усіх груп Маркуша, використовуваних у формулі винаходу.

У цьому документі описані деякі втілення цього винаходу, що включають найкращий відомий авторам винаходу спосіб здійснення винаходу. Безумовно, варіації цих описаних втілень зрозумілі фахівцям в цій області техніки, при прочитанні попереднього опису. Автор винаходу чекає, що фахівець в цій області техніки використовує такі варіації як відповідні, і автори винаходу припускають, що винахід може реалізовуватися на практиці інакше, ніж конкретно описано в цьому документі. Відповідно, винахід включає усі модифікації і еквіваленти об'єкту, перераховані у формулі винаходи, які допустимі відповідно до чинного законодавства. Крім того, винаходом охоплена будь-яка комбінація вищеописаних елементів в усіх можливих їх варіаціях, якщо тут не вказане інше або якщо іншим чином не суперечить контексту.

Крім того, численні посилання зроблені на патенти і друкарські публікації в цьому описі. Кожне з наведених вище посилань і друкарських публікацій індивідуально включене в цей документ шляхом посилання.

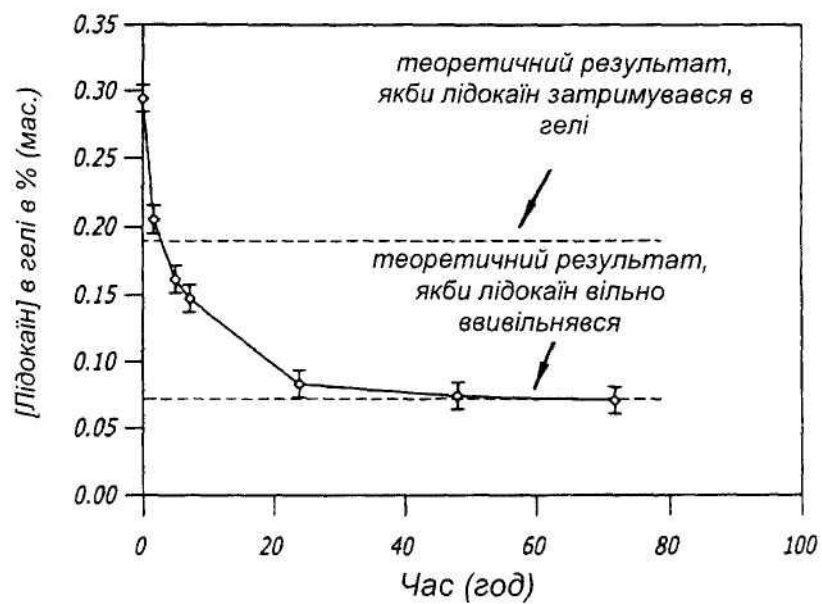
Розкриті в цьому документі конкретні втілення можуть бути додатково обмежені у формулі винаходу з використанням оборотів що "складається з" і/або, що "по суті складається з". Коли використовується у формулі винаходу, як заявлений або як доданий шляхом внесення змін що "складається з" виключає будь-який елемент, стадію або інгредієнт, не вказаний у формулі винаходу. Перехідний термін "по суті складається з" ограновує об'єм формули винаходу певними матеріалами або стадіями і матеріалами і стадіями, які матеріально не впливають на основні і нові характеристики. Заявлені таким чином втілення винаходу по суті або прямо описані і дозволені в цьому документі.

На завершення, повинно бути зрозуміло, що розкриті в цьому документі втілення винаходи є ілюстраціями принципів даного винаходу. Інші модифікації, які можуть бути використані, знаходяться в об'ємі винаходу. Таким чином, в якості прикладу, але не обмеження, альтернативні конфігурації даного винаходу можуть бути використані відповідно до суті винаходу. Відповідно, даний винахід не обмежується тими, які точно представлені і описані.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція наповнювача м'яких тканин, що містить:
- 10 компонент гіалуронової кислоти (ГК), що включає перехреснозшитий ГК за допомогою перехреснозшиваючого агента ГК, вибраного з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропокс)бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропокс)етилену і 1-(2,3-епоксипропіл)-2,3-епоксициклогексану;
- 15 вільну ГК, яка залишається після перехресного зшивання або додана окремо, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить більше 10 % вільної ГК за обсягом, і принаймні один знеболюючий агент, поєднаний із вказаним перехреснозшитим компонентом ГК.
2. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить принаймні 15 % вільної ГК за обсягом.
- 20 3. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить принаймні 20 % вільної ГК за обсягом.
4. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить перший фрагмент перехреснозшитої ГК та другу частину вільної ГК.
5. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 4, яка **відрізняється** тим, що перший фрагмент
- 25 має ступінь перехресного зшивання менше 6 %.
6. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 4, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК має ступінь перехресного зшивання менше 5 %.
7. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 4, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК має ступінь перехресного зшивання 2 %.
- 30 8. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що перехреснозшитий агент є БДДЕ.
9. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказаний щонайменше один знеболюючий агент є лідокаїном.
10. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що принаймні один знеболюючий агент має концентрацію від 0,1 мас. % до 5,0 мас. % вказаної композиції.
- 35 11. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить частки перехреснозшитої ГК у відносно плинному середовищі вільної ГК.
12. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить речовину гіалуронової кислоти (ГК), перехреснозшиту з 1,4-бутандіолдигліцидильним ефіром (БДДЕ), вказана речовина ГК включає
- 40 високу молекулярну вагу компонентів ГК і вагу низькомолекулярних компонентів ГК.
13. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що високомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу від 1,0 МДа і 4,0 МДа.
14. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що високомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу 2,0 МДа.
- 45 15. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що високомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу 2,8 МДа.
16. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що високомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу принаймні приблизно 1,0 МДа і низькомолекулярна ГК має молекулярну масу менше за 1,0 МДа.
- 50 17. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що низькомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу від приблизно 0,2 МДа і до менше ніж 1,0 МДа.
18. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що низькомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу від приблизно 0,3 МДа і до менше ніж 0,75 МДа.
19. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що знеболюючий агент є лідокаїном.
- 55 20. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що речовина ГК містить приблизно 90 мас. % низькомолекулярного компонента ГК і 10 мас. % високомолекулярного компонента ГК.
21. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що речовина ГК містить приблизно 90 мас. % низькомолекулярного компонента ГК і 10 мас. % високомолекулярного компонента ГК і знеболюючий агент є лідокаїном.

22. Композиція наповнювача м'яких тканин, що містить перехреснозшити КГ, що має ступінь перехресного зшивання приблизно від 2 % до 20 %; вільну ГК і від 0,1 мас. % до 5 мас. % лідокаїну композиції.
23. Композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що вільна ГК становить 20 % або менше від ГК за обсягом.
24. Композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що вільна ГК становить від 1 % до 10 % від композиції за обсягом.
25. Композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що вільна ГК становить від 10 % до 20 % від композиції за обсягом.
26. Композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що композиція одержана за допомогою додавання вільної ГК до перехреснозшитої ГК.
27. Спосіб одержання композиції наповнювача м'яких тканин, що включає наступні стадії: одержання компонента ГК (гіалуронової кислоти), перехреснозшитого за допомогою щонайменше одного перехреснозшиваючого агента, вибраного з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропокси)бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропокси)етилену і 1-(2,3-епоксипропіл)-2,3-епоксициклогексану або їх комбінацій, який **відрізняється** тим, що компонент ГК додатково містить вільну ГК при концентрації принаймні 10 мас. % компонента ГК; доведення рН вказаного компонента ГК до рН більше 7,2; і
28. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що вказаний доведений рН складає більше 7,5.
29. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що вказаний щонайменше один знеболюючий агент є лідокаїном.
30. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що на вказаній стадії одержання компонента ГК здійснюють стадії одержання сухої незшитої перехресної речовини NaГК і гідратування вказаної сухої незшитої перехресної речовини NaГК в лужному розчині з одержанням лужного незшитого перехресного гелю NaГК.
31. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що вказаний лужний незшитий перехресний гель NaГК має рН більше ніж 8,0.
32. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що вказаний лужний незшитий перехресний гель NaГК має рН більше ніж 10.
33. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що компонент ГК містить більше ніж 10 % вільної ГК.
34. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що компонент ГК містить принаймні приблизно 20 % вільної ГК.
35. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що компонент ГК має ступінь перехресного зшивання менше ніж 5 %.
36. Спосіб за п. 27, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію гомогенізації вказаної композиції наповнювача на основі ГК, таким чином, з утворенням гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК.
37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що після стадії гомогенізації додатково включає стадію стерилізації вказаної гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК, таким чином з утворенням стерилізованої композиції наповнювача на основі ГК.



Фіг. 1

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601