



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97988** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/16** (2006.01)**A61L 27/18** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2010 00720	(72) Винахідник(и):	Сюпер Хендрікус (NL),
(22) Дата подання заявки:	23.07.2008		Мейнен Паул Віллєм (NL),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2012		Зейлстра Пітер Герард (NL),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07113251.8, 60/952,056		Грейпма Дірк Вейбе (NL)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.07.2007, 26.07.2007	(73) Власник(и):	АКТИС АйПі БВ,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US		Yalelaan 44, NL-3584 CM Utrecht, The Netherlands (NL)
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.06.2010, Бюл.№ 12	(74) Представник:	Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2012, Бюл.№ 7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2003/157187 A1, 21.08.2003 EP 1 872 803 A, 02.01.2008 EP 1 754 469 A, 21.02.2007 IOOSS P ET AL: "A new injectable bone substitute combining poly(caprolactone) microparticles with biphasic calcium phosphate granules" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 22, no. 20, 15 October 2001 (2001-10-15), pages 2785-2794 KIM B S: "Novel therapeutic use of biodegradable polymer microspheres" WPI / THOMSON, 1 October 2003 (2003-10-01) LIN W-J ET AL: "A novel fabrication of poly(caprolactone) microspheres from blends of poly(caprolactone) and poly(ethylene glycol)s" POLYMER, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V, GB, vol. 40, no. 7, 1 March 1999 (1999-03-01), pages 1731-1735
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/NL2008/050506, 23.07.2008		

(54) МІКРОЧАСТИНКИ, ЯКІ МІСТЯТЬ ПКЛ (ПОЛІКАПРОЛАКТОН), ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання ПКЛ(полілактон)-вмісних мікрочастинок, мікрочастинок, які можна одержати вказаним способом, одержаного таким чином гелю та декількох застосувань гелю, таких як одержання лікарського засобу для лікування шкірних порушень або недоліків та/або для контролювання функції сечового міхура, та/або контролювання шлункового рефлюксу, та/або для лікування еректильної дисфункції, та/або для лікування голосових зв'язок. Гель також можна застосувати для косметичних потреб.

UA 97988 C2

Винахід стосується способу одержання мікрочастинок, які містять полі(ε-капролактон) або полікапролактон (ПКЛ), власне мікрочастинок, здатного до біорозкладання гелю, що вводиться ін'єкціями, а також деяких застосувань гелю.

Зі збільшенням віку та/або як наслідок певних хвороб, м'які тканини тіла, включаючи м'язи та жирову тканину, можуть слабшати, що впливає на вигляд та/або зниження функцій. Наприклад, сфінктер, який контролює багато вегетативних функцій організму, а саме: контролює функцію сечового міхура та шлунковий рефлекс, ослаблені з віком або внаслідок хвороби. Вже були розроблені деякі лікарські наповнювачі, такі як бичачий колаген, який вводиться ін'єкціями. Цей наповнювач має декілька недоліків, пов'язаних, головним чином, з ризиком виникнення алергії та небезпекою, яка зростає внаслідок хвороби Крейтцфельда-Якоба. Як альтернатива бичачого колагену, який вводиться ін'єкціями, були розроблені інші наповнювачі, такі як імплантат, який містить суспензію частинок або емульсію частинок полімеру, який включає повторювані ланки молочної кислоти та/або гліколевої кислоти (US 2003/093157 або WO 98/56431).

Однак, наповнювач, як описано у кожній з цих заявок на патент, має декілька недоліків: характеристики змішування та текучості (тобто, здатність протікання при ін'єктуванні) гелю, який містить такий наповнювач, не є оптимальними внаслідок структури кінцевого продукту.

Таким чином, і досі існує потреба в повільно резорбуючому здатному до біорозкладання медичному або косметичному імплантаті, який не буде викликати жодні небажані реакції у людському організмі та який буде мати кращі характеристики, такі як характеристики текучості, завдяки переважно сферичним мікросферам, завдяки яким уникається агрегація, забивання голки та утворення згустків при ін'єкції.

Несподівано винахідники виявили, що мікросфери, які мають кращі характеристики, такі як характеристики текучості, можна одержати ефективним та швидким способом, в якому застосовують початкову суміш, яка має порівняно високу в'язкість та містить розчинний ПКЛ та поверхнево-активну речовину. Кожна характерна особливість цього процесу тут ретельно деталізована.

У першому аспекті винахід стосується способу одержання ПКЛ(полі(ε-капролактон))-вмісних мікрочастинок, при цьому спосіб включає наступні стадії:

a1) розчинення ПКЛ полімеру, з наступним змішуванням розчиненого ПКЛ полімеру з рідиною, яка містить поверхнево-активну речовину, де вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходяться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП,

b) формування ПКЛ-вмісних мікрочастинок з розчину, одержаного в a1).

У другому аспекті винахід стосується способу одержання (ПКЛ)-вмісних мікрочастинок полікапролактону, при цьому спосіб включає наступні стадії:

a2) розчинення ПКЛ полімеру у дихлорметані (ДХМ) та/або по суті чистому Твіні,

b) формування ПКЛ-вмісних мікрочастинок з розчину, одержаного в a2).

В одному переважному втіленні спосіб згідно з винаходом, відповідно до обох аспектів, визначених вище, є способом, у якому на стадії a) ПКЛ полімер розчиняють у ДХМ та/або по суті чистому Твіні, при цьому вказаний розчинений ПКЛ полімер в подальшому змішують з рідиною, яка містить поверхнево-активну речовину, при цьому вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходяться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП.

Далі як стадія b) формують ПКЛ-вмісні мікрочастинки з розчину, одержаному на стадії a).

Стадії a)

Перша стадія a) способу винаходу включає або складається з, або є стадією розчинення.

Стадія a2)

Перша стадія способу винаходу складається з, або є стадією розчинення: ПКЛ полімер розчиняють у дихлорметані (ДХМ) та/або у по суті чистому Твіні. Відповідно, в залежності від призначеного застосування гелю, який містить мікрочастинки, як зазначено тут пізніше, винахідники виявили, що застосування по суті чистого Твіну є надзвичайно привабливим, коли одержують мікрочастинки, які мають молекулярну вагу від низької до середньої, та тому, що відсутній органічний розчинник. Молекулярна вага від низької до середньої переважно означає молекулярну вагу, значення якої знаходяться в межах від приблизно 1000 до приблизно 50000 Мп (середньочислова молекулярна маса), більш переважно від приблизно 1000 до приблизно 40000 Мп, більш переважно від приблизно 5000 до приблизно 40000 Мп, більш переважно від приблизно 1000 до приблизно 30000 Мп, більш переважно від приблизно 10000 до приблизно 30000 Мп, більш переважно від приблизно 20000 до приблизно 30000 Мп, та найбільш переважно від приблизно 1000 до приблизно 30000 Мп. Таким чином, у цьому другому способі винаходу забезпечується три переважні способи: один із застосуванням ДХМ, який придатний для одержання мікрочастинок з молекулярною вагою від низької до середньої, або молекулярною вагою від середньої до високої. Молекулярна вага від середньої до високої

переважно означає молекулярну вагу, значення якої знаходиться в межах від приблизно 30000 до приблизно 500000 Мп, більш переважно від приблизно 40000 до приблизно 150000 Мп, та навіть більш переважно від приблизно 40000 до приблизно 100000 Мп. В іншому переважному способі застосовують по суті чистий Твін, при цьому вказаний спосіб є придатним для одержання мікрочастинок, які мають молекулярну вагу від низької до середньої. Врешті-решт, в третьому способі застосовують поєднання ДХМ та по суті чистого Твіну.

По суті чистий Твін переважно означає щонайменше 80 % Твіну, або щонайменше 90 % Твіну, або приблизно 100 % Твіну. Твін - це група поверхнево-активних речовин, що є естерами поліоксиетиленсорбітану. Можна застосувати Твін-20, 40, 60 або 80. Якщо на стадії а2) застосовують по суті чистий Твін, цю стадію розчинення переважно здійснюють ближче до або вище температури плавлення ПКЛ. Температурою є приблизно температура плавлення ПКЛ. Значення температури переважно знаходиться в межах від приблизно 50 до приблизно 90 °С, або від приблизно 60 до приблизно 90 °С. Більш переважно, значення цієї температури дорівнює приблизно 60 °С або приблизно 80 °С.

Якщо на стадії а2) застосовують ДХМ, розчин, одержаний на стадії а2), в подальшому додають до рідини, яка містить поверхнево-активну речовину, для того, щоб одержати рідину, яка містить мікрочастинки. Поверхнево-активна речовина або поверхнево-активний агент - це хімічна речовина, яка зменшує поверхневий натяг у розчині, дозволяючи одержувати маленькі, стабільні частинки. Поверхнево-активна речовина буде стабілізувати мікрочастинки під час їх формування. Придатні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, метилцелюлозу (МЦ), полівініловий спирт (ПВС), полісорбати, такі як поліоксиетиленсорбітани або Pluronic™, переважно моноолеат поліоксиетиленсорбітану, тріолеат поліоксиетиленсорбітану, моностеарат поліоксиетиленсорбітану, тристеарат поліоксиетиленсорбітану, монопальмітат поліоксиетиленсорбітану або монолаурат поліоксиетиленсорбітану, з переважними моноолеатом поліоксиетиленсорбітану (Твін 80(TM)), моностеаратом поліоксиетиленсорбітану (Твін 60(TM)) та монолауратом поліоксиетиленсорбітану (Твін 20(TM)), та найбільш переважним моноолеатом поліоксиетиленсорбітану (Твін 80(TM)).

У переважному втіленні поверхнево-активна речовина не є поверхнево-активною речовиною з обмеженою біосумісністю, такою як полівініловий спирт (ПВС), який описаний у ЕР 1872803 або у US 2003/0157187. Найбільш переважною поверхнево-активною речовиною серед інших є МЦ завдяки її біосумісності. Тому спосіб, в якому застосовують ДХМ та в подальшому МЦ як поверхнево-активну речовину, передбачає більшу ефективність, ніж спосіб, в якому застосовують ДХМ та в подальшому ПВС як поверхнево-активну речовину: завдяки її біосумісності немає потреби інтенсивно промивати сформовані мікрочастинки для позбавлення від поверхнево-активної речовини наприкінці способу.

Рідина, переважно рідина або гелеподібна рідина, яка містить поверхнево-активну речовину, переважно визначена як рідина, яка має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП, або від приблизно 10 до приблизно 100000 сП, або від приблизно 50 до приблизно 100000 сП, або від приблизно 75 до приблизно 50000 сП, або від приблизно 100 до приблизно 50000 сП, або від приблизно 100 до приблизно 1000 сП, або від приблизно 75 до приблизно 1000 сП. Найбільш переважно значення в'язкості дорівнює від приблизно 75 до приблизно 300 сП. В'язкість переважно вимірюють при кімнатній температурі, або при температурі, коли ПКЛ розчиняється. У переважному втіленні значення концентрації поверхнево-активної речовини, більш переважно додають МЦ, знаходиться в межах від приблизно 0,01 до приблизно 5,0 ваг. %, більш переважно додають МЦ в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 5,0 ваг. %, більш переважно додають МЦ в кількості від приблизно 0,5 до приблизно 2,5 ваг. %, та найбільш переважно додають МЦ в кількості приблизно 1,0 ваг. %. Декілька видів МЦ є доступними на ринку та мають різну молекулярну вагу: Мп=14000, Мп=41000, Мп=63000 або Мп=88000). Переважно застосовують МЦ, що має молекулярну вагу Мп=63000.

У переважному втіленні, бажане застосування приблизно 1,0 ваг. % МЦ (Мп=63000). Застосування такої високої концентрації МЦ є бажаним для ефективності способу та для характеристик сформованих мікрочастинок: в'язкість початкового розчину МЦ є високою (100-120 сП). Ми несподівано виявили, що додавання великого об'єму концентрованого розчину ПКЛ у ДХМ до в'язкого розчину МЦ можна виконати досить швидко (менше, ніж за одну хвилину) та, як наслідок, в'язкість одержаної суміші є також досить високою. В'язкість одержаної суміші є приблизно такою ж, як один розчин МЦ. Інтенсивне перемішування приводить до формування мікрочастинок, які є в основному сферичними, як буде визначено тут нижче. Концентрацію ПКЛ у ДХМ буде визначено нижче. Крім того, видалення шляхом випаровування ДХМ можна

здійснити швидше (впродовж 1-3 годин), ніж при звичайних способах виділення випаровуванням, які використовують ще менше МЦ (looss P et al, (2001), 22: 2785-2794).

Стадія а1)

Перша стадія способу винаходу включає стадію розчинення. Стадію розчинення, яка присутня на стадії а1), переважно здійснюють так, як описано на стадії а2). Однак, для розчинення ПКЛ полімеру, можна застосувати інші рідини, розчинники або поверхнево-активні речовини. Приклади включають аліфатичні сполуки, ароматичні сполуки, галогеновмісні сполуки, хлороформ, сполуки, які не містять галогени, ацетон, ТГФ, толуол, етилацетат або етиллактат, та ін.

Після цього розчинений полімер ПКЛ змішують з рідиною, яка містить поверхнево-активну речовину, при цьому вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП, або від приблизно 10 до приблизно 100000 сП. Значення в'язкості переважно знаходиться в межах від приблизно 10 до приблизно 30000 сП, або переважно знаходиться в межах від приблизно 15 до приблизно 20000 сП, більш переважно від приблизно 20 до приблизно 10000 сП, навіть більш переважно від приблизно 40 до приблизно 5000 сП, ще більш переважно від приблизно 50 до приблизно 2000 сП, ще більш переважно від приблизно 75 до приблизно 2000 сП, ще більш переважно від приблизно 75 до приблизно 1000 сП, ще більш переважно від приблизно 100 до приблизно 1000 сП, ще більш переважно від приблизно 75 до приблизно 500 сП, або навіть більш переважно від приблизно 75 до приблизно 400 сП, та найбільш переважно від приблизно 75 до приблизно 300 сП. В'язкість переважно вимірюють при кімнатній температурі або при температурі, коли ПКЛ розчиняється.

Поверхнево-активна речовина, яку застосовують на стадії а1), є переважно такою ж, як і на стадії а2). Такі поверхнево-активні речовини були вказані тут раніше. Серед інших перевага надається поверхнево-активній речовині, яка включає МЦ завдяки її біосумісності. Переважні концентрації та види МЦ були вказані тут раніше. Найбільша перевага надається застосуванню приблизно 1,0 ваг. % МЦ ($M_n=63000$ сП). Внаслідок застосування МЦ такої високої концентрації, одержують в'язкий розчин, який є бажаним для ефективності способу та для характеристик сформованих мікрочастинок, як визначено тут нижче. Переважно, не бажаючи бути пов'язаними з будь-якою теорією, винахідники вважають, що суттєвою є в'язкість рідини, застосованої на стадії а1), та/або одержаного розчину наприкінці стадії а1). Будь-яка з двох цих в'язкостей є переважно досить високою для сприяння стадії b) та надання можливості формуванню з високими виходами високоомогенних мікрочастинок, як це буде вказано пізніше. Як показано у прикладах, можна одержати вихід приблизно 60-80 % частинок, які мають діаметр, значення якого знаходиться в межах від приблизно 38 до 75 мкм, що є досить вигідно. Можна одержати вихід навіть приблизно 70-80 % частинок, які мають такий діаметр. Переважні в'язкості рідини та одержаного розчину представлені тут.

Стадія b)

В подальшому ПКЛ-вмісні мікрочастинок формують з розчину або суміші, одержаної на стадії а1) або а2). В залежності, серед іншого, від природи розчинника, застосованого на стадії а1) або а2) (серед інших ДХМ та/або Твін), здійснюють окремі стадії, як описано нижче. Якщо на стадії а1) або а2) застосовано ДХМ, то ДХМ відокремлюють від ПКЛ-вмісних мікрочастинок, диспергованих у в'язкій рідині шляхом виділення випаровуванням. Спосіб виділення випаровуванням також відомий як спосіб випаровувальної екстракції та є добре відомим фахівцю в даній галузі, і описаний, наприклад, в Journal of Controlled Release (Preparation of biodegradable microspheres та microcapsules, Journal of Controlled Release, (1991), volume 17:1-22). Внаслідок високої в'язкості суміші, як тут зазначено, її доведеться енергійно розмішати (приблизно 1000 об/хв, як показано у прикладах). Не бажаючи бути пов'язаними з будь-якою теорією, ми очікуємо, що внаслідок енергійного перемішування у суміш вводиться повітря, дозволяючи одержати піну, що, як передбачається, сприяє способу виділення/випаровування. Крім того, спосіб виділення/випаровування полегшується тим, що порівняно малі кількості ДХМ (тобто, високе співвідношення ПКЛ/ДХМ, як вказано тут пізніше) мають бути виділені/випарувати. Вказаний спосіб має тривалість приблизно 3 години, при цьому при класичних способах виділення/випаровування, в яких застосовується суміш, яка має більш низьку в'язкість (див. приклади), очікується значно більша тривалість, більше, ніж 14 годин. Протягом виділення випаровуванням істотну частину, аж до більшості, ДХМ, що міститься у ПКЛ-вмісних мікрочастинках, виділяють у воду та випаровують на поверхні.

Якщо при нагріванні на стадії а1) або а2) Твін застосовано як єдиний розчинник, мікрочастинок формують в результаті контрольованих умов охолодження та перемішування. Кінцевою температурою є, як правило, кімнатна температура. Суміш можна нагріти аж до 80 °C.

Перемішування можна проводити при приблизно 500 об/хв. Контрольоване охолодження може тривати від 1 до 12 годин.

Наприкінці способу винаходу одержують мікрочастинки, які в основному вільні від ДХМ та/або по суті чистого Твіну. "В основному вільні" переважно означає, що менше, ніж 70 ваг. % від початкової кількості ДХМ або по суті чистого Твіну ще присутнє, більш переважно, менше, ніж 60 ваг. %, 50 ваг. %, 40 ваг. %, 30 ваг. %, 20 ваг. %, 10 ваг. %, 5 ваг. %, 2 ваг. %, 1 ваг. %, 0,5 ваг. %, 0,3 ваг. %, 0,2 ваг. %, або навіть менше, ніж 0,1 ваг. %. В одному втіленні, ДХМ та/або Твін не можна виявити у сформованих мікрочастинках. ДХМ або Твін можна виявити за допомогою газової хроматографії (ГХ). Мікрочастинки містять або складаються з ПКЛ полімеру. За бажанням, наприкінці способу мікрочастинки можна промити у воді один або декілька разів для позбавлення від ДХМ та/або по суті чистого Твіну.

Якщо ДХМ та Твін поєднані як розчинник у способі даного винаходу, спосіб переважно є аналогічним тому, коли ДХМ присутній як єдиний розчинник.

У контексті винаходу, ПКЛ полімер означає полімер, який містить полі-ε-капролактон або полікапролактон. ПКЛ є здатним до біорозкладання, імунологічно-неактивним, біологічно-сумісним та здатним до біологічного розсмоктування синтетичним полімером. ПКЛ полімер для застосування у даному винаході можна дістати комерційним шляхом або одержати способами, добре відомими фахівцю в даній галузі. Переважно застосовують очищений ПКЛ полімер, придатний для застосування у біомедичних або косметичних цілях. Полімери є молекулами, що складаються з повторюваних ланок з низькою молекулярною вагою, які називають мономерами. Спосіб об'єднання мономерів для одержання полімерів називають полімеризацією.

У контексті винаходу полімеру можна дати всі можливі значення, відомі фахівцю, що включають лінійний полімер, співполімер, блок-співполімер, терполімер або суміш різних видів гомо-, спів-, блок спів- або тер-полімерів.

У наступному переважному способі, на стадії а1) або а2) застосовують співполімер ε-капролактону (КЛ). Переважними співполімерами КЛ є: співполімери КЛ з щонайменше однією сполукою, вибраною з групи, яку складають: L-лактид, D-лактид, DL-лактид, ТМК (триметиленкарбонат), ПЕО (поліетиленоксид), гліколід та ДО (діоксанон). Коли співполімер КЛ (співполімер, блок-співполімер) застосовують у способі, де на стадії а2) по суті чистий Твін застосовано як єдиний розчинник, температура плавлення ПКЛ означає температуру, при якій плавиться співполімер КЛ.

У переважному способі на стадії а1) або а2) застосовують терполімер ПКЛ. Переважними терполімерами ПКЛ є: співполімер КЛ з однією сполукою, вибраною з переліку, який складають: L-лактид, D-лактид, DL-лактид, ТМК, ПЕО, гліколід та ДО. Коли терполімер ПКЛ застосовують у способі, де на стадії а2) по суті чистий Твін застосовано як єдиний розчинник, температура плавлення ПКЛ означає температуру, при якій плавиться терполімер ПКЛ.

Як варіант, терполімер ПКЛ є полімером ПКЛ з двома сполуками, вибраними з групи, яку складають: L-лактид, D-лактид, DL-лактид, ТМК, ПЕО, гліколід та ДО. На додаток до вищезазначених, застосовують суміші з гомо/спів-, /блок спів-/тер-полімерів зі складовими, вибраними з групи, яку складають: L-лактид, D-лактид, DL-лактид, мезо-лактид, ТМК, ПЕО, гліколід та ДО. Інші співполімери КЛ або суміші можуть містити поліестери, поліетери, полікарбонати, співполіоксалати, полі(ортокарбонати), полі(ацетали), поліангідриди, ПБТ/ПЕО співполімери (Poly Active™) та поліфосфазини.

В іншому переважному способі, застосовують гомополімер ПКЛ. Гомополімер ПКЛ є бажаним, оскільки він є напівкристалічним. Як такий, він є формостійким. Крім того, він є гідрофобним та, таким чином, він може мати більший час резорбції при застосуванні як дермального наповнювача, ніж відповідний час резорбції не-напівкристалічного здатного до біорезорбції полімеру. Більш переважно застосовують полімер ПКЛ, який не містить другий мономер, вибраний з групи, яку складають гліколід, діоксанон, триметиленкарбонат та лактиди, а також їх суміші.

Крім того, в іншому переважному втіленні винаходу, полімер ПКЛ, як застосовано тут, замінюють іншим полімером. Такий інший полімер може бути полімером на основі L-лактиду, D-лактиду, DL-лактиду, мезо-лактиду, ТМК, гліколіду або діоксанону.

Характеристики полімеру, одержаних мікрочастинок та одержаного гелю, які описані тут, широко варіюються в залежності від передбаченого застосування, та зазвичай не є особливо вирішальними. Для застосування ін'єкційним шляхом, ПКЛ, що містить мікрочастинки, має бути придатним для введення ін'єкціями за допомогою шприца підходящого розміру.

У переважному втіленні додають полімер ПКЛ та розчиняють у ДХМ та/або по суті чистому Твіні при концентрації, яка доходить аж до приблизно 10 ваг. % ДХМ (як єдиний розчинник або в поєднанні з Твін), до приблизно 30 ваг. % ДХМ (як єдиний розчинник або в поєднанні з Твін),

або до приблизно 50 ваг. % у по суті чистому Твіні, коли Твін застосовують як єдиний розчинник. Більш переважно, додають полімер ПКЛ та розчиняють у ДХМ при концентрації, яка доходить аж до приблизно 25 ваг. %, або до 25 ваг. %. Цей відсоток значно залежить від молекулярної ваги застосованого ПКЛ.

У ще одному переважному втіленні, в'язкість розчину ПКЛ в ДХМ може знаходитись приблизно в межах від 5 до 5000 сП (виміряна при кімнатній температурі). Ця в'язкість значно залежить від молекулярної ваги ПКЛ та від застосованих концентрацій ПКЛ та ДХМ. Співвідношення (вагове) ПКЛ/ДХМ приблизно може знаходитись в межах від 10 г ПКЛ у 100 г ДХМ до 20 г ПКЛ у 100 г ДХМ. Це співвідношення вважається високим в порівнянні зі співвідношенням, яке раніше застосовувалось у попередньому рівні техніки.

Застосування високого співвідношення ПКЛ/ДХМ, як визначено тут, є сприятливим, оскільки присутнє якомога менше ДХМ. Таким чином, очікується, що спосіб випаровування ДХМ для одержання мікрочастинок винаходу буде більш швидким, ніж класичні способи, в яких застосовують більше ДХМ, ніж в даному винаході.

На розмір та розподіл частинок може вплинути характер застосованої поверхнево-активної речовини (надається перевага МЦ), полімер ПКЛ (гомополімеру надається перевага), співвідношення ПКЛ/розчинника (ДХМ та/або по суті чистий Твін) (переважні співвідношення вказані) та умови способу.

Мікрочастинки

У додатковому аспекті винахід забезпечує одержання мікрочастинок, які можна одержати способом за першим та/або другим аспектом, як вказано в попередньому розділі.

Ці мікрочастинки можна одержати, застосовуючи спосіб, описаний вище, оскільки вони мають бажані характеристики, як показано нижче. Спосіб даного винаходу є одним з переважних способів одержання цих мікрочастинок. Мікрочастинки даного винаходу переважно мають щонайменше одну з наступних характеристик:

i) розподіл по діаметру, який знаходиться в межах від 5 до 200 мкм, більш переважно від 20 до 150 мкм, навіть більш переважно від 30 до 90 мкм, навіть більш переважно від 25 до 75 мкм, навіть більш переважно від 38 до 75 мкм, та навіть більш переважно від 25 та 50 мкм.

ii) гомогенну густину, форму та склад (як приклад, див. Фіг.1): сферичну форму та гладку поверхню

iii) головним чином сферичні мікросфери.

Гомогенні характеристики (характерні риси i), ii) та/або iii)) мікрочастинок даного винаходу є дуже привабливими, оскільки вони будуть надавати оптимальні характеристики текучості гелю, одержаного з них (як показано у наступному розділі): ми передбачаємо, що не буде агрегації у шприці, забивання голки при ін'єкційному введенні шприцом. Ці гомогенні характеристики представляють вдосконалення по відношенню до відомих гелів, які застосовують як імплантат. Наприклад, мікрочастинки даного винаходу мають більш привабливі характеристики, ніж мікрочастинки, описані в EP 1872803 або в US 2003/0157187, переважно завдяки застосуванню поверхнево-активної речовини, яка містить рідину, при цьому вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП на стадії a1), та/або переважно завдяки застосуванню МЦ як поверхнево-активної речовини, більш переважно 1 % МЦ, навіть більш переважно 1 % МЦ ($M_n=63000$), та/або переважно завдяки застосуванню більш високого співвідношення ПКЛ/ДХМ, як вказано тут, та/або переважно завдяки тому, як здійснюють виділення випаровуванням.

Як інший приклад, мікрочастинки даного винаходу мають більш привабливі характеристики, ніж мікрочастинки, описані у looss (looss P et al, (2001), 22: 2785-2794), переважно завдяки застосуванню поверхнево-активної речовини, яка містить рідину, при цьому вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 10 до приблизно 100000 сП на стадії a1), та/або переважно завдяки застосуванню більш високого співвідношення ПКЛ/ДХМ, як вказано тут, та/або переважно завдяки застосуванню особливого типу та концентрації МЦ як поверхнево-активної речовини, більш переважно завдяки застосуванню 1 % МЦ, навіть переважніше 1 % МЦ ($M_n=63000$), та/або переважно завдяки тому, як здійснюють виділення випаровуванням. Мікрочастинки є такими гомогенними, що їх також можна назвати мікросферами. Гомогенність мікрочастинок (сферична форма та гладка поверхня, а також всі ознаки, вже вказані у i), ii) та iii)) досягається, серед іншого, завдяки особливому способу даного винаходу, та переважно завдяки застосуванню поверхнево-активної речовини, яка містить рідину, при цьому вказана рідина має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП на стадії a1), та/або переважно завдяки оптимальному співвідношенню ПКЛ/ДХМ, як показано тут, та/або переважно завдяки застосованій поверхнево-

активній речовині, більш переважно 1 % МЦ ($M_n=63000$), та/або переважно завдяки тому, як здійснюють спосіб виділення/випаровування.

Значення діаметру мікрочастинок (мікросфер), якому надається перевага, знаходиться в межах від 20 до 150 мкм. Діаметру, більшому, ніж 20 мкм, надається перевага, оскільки це мінімізує прямий фагоцитоз макрофагами. Діаметру, меншому, ніж 150 мкм, надається перевага, оскільки завдяки цьому очікується одержання кращих характеристик текучості при застосуванні у гелі. Як варіант, значення діаметру, якому надається перевага, знаходиться в межах від 25 до 50 мкм.

Несподівано винахідники виявили, що особливо придатними для застосування в даному винаході є мікрочастинки, які містять ПКЛ з молекулярною вагою від порівняно низької до середньої, як раніше було описано тут. Ці мікрочастинки, які містять ПКЛ з молекулярною вагою від низької до середньої, коли присутні у гелі даного винаходу, демонструють більш низький час резорбції в порівнянні з гелем, який містить мікрочастинки з ПКЛ з молекулярною вагою від середньої до високої, як показано тут нижче.

Мікрочастинки можна зберігати у цьому сухому стані як висушені сублімацією, ліофілізовані або як вільнотекучий порошок, та зберігати роками за відповідних умов. Ліофілізації надається перевага, оскільки вона полегшує стерилізацію та зберігання. Молекулярна вага полімеру та невід'ємні фізичні характеристики (серед інших - сферична форма та гладкість поверхні, див. принаймні одну характерну ознаку, описану тут раніше як i), ii) та/або iii)) мікрочастинок визначають принаймні частково процес їх розкладання *in vivo*, коли вони присутні у гелі, та при ін'єкції *in vivo*.

Гель

У ще одному аспекті винахід стосується здатного до біорозкладання гелю, що вводиться ін'єкціями, який містить мікрочастинки, як показано у попередньому розділі, та носій. Носій може містити агент, що підвищує в'язкість, агент, що підвищує густину, та/або агент, що підвищує змочуваність. Агент, що підвищує в'язкість, може бути вибраний з групи, яку складають: натрійкарбоксиметилцелюлоза (Na-KMЦ), полівінілпіролідон (ПВП), метилцелюлоза (МЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ). Однак, можна застосувати інші агенти, що підвищують в'язкість, як буде ясно видно фахівцю в даній галузі. Як агенту, що підвищує в'язкість, надається перевага КМЦ.

Агент, що підвищує густину, може бути вибраний з групи, яку складають: сорбіт, манніт та фруктоза. Також можна застосувати інші придатні агенти для підвищення в'язкості. Змочувальний агент може бути полісорбатом (Твін 20, 40, 60 або 80). Також можна застосувати інші змочувальні агенти. Гель, описаний тут, може включати різні кількості агента, що підвищує в'язкість, агента, що підвищує густину та/або агента, що підвищує змочуваність. У переважному втіленні гель містить: від приблизно 0 до 8 ваг. % агента, що підвищує в'язкість, та/або від приблизно 0 до приблизно 50 ваг. % агента, що підвищує густину, та/або від приблизно 0 до приблизно 5,0 ваг. % змочувального агента. Більш переважно, гель містить: від приблизно 0,1 до 8 ваг. % агента, що підвищує в'язкість, та/або від приблизно 0 до приблизно 50 ваг. % агента, що підвищує густину, та/або від приблизно 0 до приблизно 5,0 ваг. % змочувального агента.

Описаний тут гель може включати різні кількості мікрочастинок, та зазвичай може містити від приблизно 10 ваг. % до приблизно 50 ваг. % мікрочастинок, від приблизно 15 ваг. % до приблизно 50 ваг. %, від приблизно 25 ваг. % до приблизно 45 ваг. %, від приблизно 35 ваг. % до приблизно 45 ваг. % мікрочастинок. Кількість носія зазвичай обирають для одержання суспензії, яка має бажані характеристики текучості, тобто, підходящу в'язкість. Фахівцю в даній галузі відомо, що в залежності від характеру наміченого застосування гелю даного винаходу, можна застосувати голку, яка має характерні особливості. Для кожного типу застосованої голки, в'язкість гелю можливо доведеться оптимізувати для одержання бажаних характеристик текучості. Як приклад, який також є переважним втіленням, при застосуванні голки розміром 26-30 та КМЦ, значення в'язкості в межах від приблизно 20 000 до 200 000 сП є підходящим. У переважному втіленні носій є фармацевтично або косметично прийнятним носієм та/або біологічно-медичним прийнятним носієм.

"Здатний до біорозкладання" є синонімом "здатного до біологічного розсмоктування". Бажана здатність до біорезорбції гелю може змінюватись, серед іншого, в залежності від типу застосованого полімеру ПКЛ, та від наміченого застосування/використання. У переважному втіленні гель даного винаходу є здатним до біологічного розсмоктування впродовж 10 років або менше, ніж 10 років після ін'єкції, або впродовж 5 років або менше, ніж 5 років після ін'єкції, або впродовж 2 років або менше, ніж 2 роки після ін'єкції, або впродовж 1 року або менше, ніж 1 рік після ін'єкції.

Одержаний гель містить суспензію мікрочастинок, як було описано раніше, та є більш привабливим, ніж інші відомі гелі: гель даного винаходу містить мікрочастинок, які є переважно сферичними, з гладкою поверхнею (мають принаймні одну з наступних ознак, як тут було описано раніше у i), ii) та/або iii)) та, таким чином, характеристики текучості гелю є покращеними. Винахідники несподівано виявили, що можна з перевагою застосувати гель, який містить мікрочастинок з молекулярною вагою від низької до середньої. Гель даного винаходу включає полімер, який є більш стійким *in vivo*, коли вводиться ін'єкціями (кінетика розкладання є повільнішою, ніж у інших полімерів). Гель містить мікрочастинок та носій. Носій зазвичай розкладається, розчиняється або розсмоктується впродовж 3-4 місяців після ін'єкції. Час резорбції мікрочастинок залежить від початкової молекулярної ваги застосованого ПКЛ. Наприклад, очікується, що мікрочастинок, які містять полімер ПКЛ з молекулярною вагою від низької до середньої, як раніше було описано тут, будуть мати час розкладання або розсмоктування в межах від приблизно 6 місяців до 2 років. Як приклад, очікується, що гель, який включає мікрочастинок, що містять полімер ПКЛ з молекулярною вагою приблизно 10000 Мп, буде мати час резорбції приблизно в межах від 6 до 15 або від 12 до 15 місяців в залежності від того, де він введений та від інших характеристик мікрочастинок. Як інший приклад, очікується, що гель, який включає мікрочастинок, що містять полімер ПКЛ з молекулярною вагою приблизно 40000 Мп буде мати час резорбції приблизно від 18 до 24 або від 20 до приблизно 24 місяців в залежності від того, де він введений та від інших характеристик мікрочастинок. Цей гель може бути призначений для деяких видів застосувань, як описано нижче. Гель можна зберігати у контейнері у формі стерильної суспензії. Переважно контейнером є готовий для застосування попередньо наповнений шприц. Шприц також може бути представлений як попередньо наповнений шприц з двома відділеннями, одне відділення містить (висушені сублімацією) мікрочастинок, а інше містить фармацевтично-прийнятний носій. Відтворений безпосередньо перед застосуванням, з використанням води або двічі дистильованої води для ін'єкційних препаратів, гель (суспензію) можна потім застосувати інтрадермальною або підшкірною ін'єкцією. Як варіант, контейнером може бути ампула. Що стосується шприца, ампула може містити готовий до застосування гель даного винаходу. Як варіант, ампула може містити в одному відділенні (висушені сублімацією) мікрочастинок, а у іншому відділенні - фармацевтично-прийнятний носій. Водю, використаною для відтворення гелю безпосередньо перед застосуванням у шприці або у ампулі, є переважно дистильована вода, більш переважно двічі дистильована вода, та навіть більш переважно - стерильна вода. Найбільш переважно застосовують ФСБ (Фосфатно-сольовий буферний розчин). Носій може додатково містити компонент, вибраний з групи, яку складають кріопротектор та буферний агент. Кріопротектор є хімічною речовиною, яка запобігає або зменшує утворення руйнуючих кристалів льоду у біологічних тканих під час охолодження. Придатні кріопротектори включають, але не обмежуються цим, цукри та карбогідрати, такі як d-манніт, лактоза, цукроза, фруктоза, сорбіт та декстран, при чому d-манніту надається перевага. Концентрація кріопротектора у носії гелю може змінюватись в залежності від призначеного застосування, мікрочастинок та характеру обраного кріопротектора. Зазвичай гель може містити від приблизно 0 до приблизно 45 ваг. % кріопротектора, або від приблизно 30 % до приблизно 40 ваг. %.

Буферний агент є хімічною сполукою або сполуками, які додають до розчину, для надання йому можливості опиратися змінам у рН як результату або розбавлення, або незначного додавання кислот або основ. Ефективні буферні системи застосовують розчини, які містять великі та приблизно рівні концентрації зв'язаної пари кислота-основа (або буферні агенти). Застосований тут буферний агент може бути будь-якою такою хімічною сполукою(ми), яка є фармацевтично-прийнятною, включаючи, але не обмежуючись цим, солі (зв'язані кислоти та/або основи) фосфатів та цитратів. Зазвичай гель може містити від приблизно 0 до приблизно 0,2 ваг. % буферного агента, або від приблизно 0,1 % до приблизно 0,15 ваг. %. Буферним агентом, якому надається перевага, є ФСБ.

У наступному переважному втіленні гель, який містить мікрочастинок, придатний для застосування як лікарський засіб. Власне гель без жодного активного інгредієнта, або переважно без жодної лікарської речовини, яка міститься в ньому, можна розглядати окремо як лікарський засіб. У цьому першому випадку гель переважно застосовують як наповнювач або імплантат для збільшення м'яких тканин у ссавців у багатьох терапіях, включаючи лікування шкірних порушень або недоліків, контролювання функції сечового міхура (лікування недостатності сфінктера уретри) та/або контролювання шлункового рефлюксу (лікування недостатності воротарного сфінктера), недостатності голосових зв'язок, вроджених аномалій, наповнення ясен у стоматологічних застосуваннях. Для всіх цих застосувань ссавцем є переважно людина. У всіх цих застосуваннях гель зазвичай вводять у тканину у місці лікування

або лікують лікувальним засобом зазвичай шляхом інтрадермальної або підшкірної ін'єкції шприцом.

У переважному втіленні гель застосовують як наповнювач та/або як імплантат. У більш переважному втіленні гель є дермальним наповнювачем. Шкірний наповнювач можна застосувати для корекції шкірних порушень, які становлять загрозу здоров'ю особи, такі як післяопераційні шкірні порушення, або недоліки, такі як опіки. Коли гель застосовують як лікарський засіб та як дермальний наповнювач, в залежності від застосування як дермального наповнювача, полімер ПКЛ переважно має молекулярну вагу від низької до середньої, або молекулярну вагу від середньої до високої, як раніше було описано тут на стадії a1) або a2) способу винаходу.

У іншому більш переважному втіленні гель, описаний тут, застосовують як імплантат або наповнювач для лікування різних недостатностей сфінктера, таких як нетримання сечі (регулювання функції сечового міхура). Втрата контролю над сечовим міхуром може відбутись внаслідок напруги через фізичну дію (кашель, чихання, тренування) та/або імперативного нетримання або витoku сечі у великій кількості у непередбачений час, включаючи сон. Всі види нетримання можна лікувати із застосуванням гелю даного винаходу, не зважаючи на вік пацієнта. Тримання сечового міхура залежить від його податливості та здатності сфінктера, що включає 2 складові: (1) гладкий мимовільний м'яз на шийці міхура; та (2) поперечносмугастий скелетний м'яз зовнішнього сфінктера.

Таким чином, гель даного винаходу можна додавати для локалізованого стискання сфінктера або уретри, зменшуючи таким чином розмір просвіту внаслідок однієї або декількох ін'єкцій гелю та, таким чином, значно зменшуючи або усуваючи нетримання сечі при напрузі. У цих втіленнях гель можна вводити шляхом ін'єкції в уретральну або періуретральну тканину. Таким чином, типова процедура включає введення гелю ін'єкцією за допомогою цитоскопу у тканини навколо шийки сечового міхура, створюючи підвищену масу тканини, з наступним зближенням уретрального просвіту. Гель додає маси та допомагає закрити уретру для зменшення нетримання сечі при напрузі. Ін'єкції зазвичай можна періодично повторювати для досягнення оптимальних результатів.

В іншому більш переважному втіленні гель застосовують як наповнювач або як імплантат контролювання шлункового рефлюксу (для лікування недостатності воротарного сфінктера). Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) включає регургітацію кислоти шлункового соку та інших вмістів у стравохід або діафрагму. 70 % випадків рефлюксу виникають під час спонтанної релаксації нижнього сфінктера стравоходу, або внаслідок тривалої релаксації після ковтання. 30 % виникають під час періодів низького тиску сфінктера. Головним симптомом є печія (30-60 хв. після прийому їжі). Нетипові прояви ГЕРХ включають: астму; хронічний кашель; ларингіт; фарингіт та біль у грудях не кардіологічного характеру. ГЕРХ є хворобою, яка триває все життя, та вимагає змін в образі життя, а також медичного втручання.

Таким чином, гель даного винаходу можна вводити ін'єкцією для збільшення маси та локалізованого стискання нижнього сфінктера стравоходу. Таким чином, типова процедура включає введення гелю ін'єкцією за допомогою ендоскопу у тканини навколо нижнього сфінктера стравоходу, створюючи збільшену масу тканини, з наступним зближенням, що нормалізує тиск сфінктера. Гель додає маси та допомагає закрити сфінктер для зменшення рефлюксу. Ін'єкції зазвичай можна щорічно повторювати для досягнення оптимальних результатів. Гель можна вводити, застосовуючи місцеву анестезію.

При застосуванні гелю як лікарського засобу для контролювання функції сечового міхура та/або шлункового рефлюксу, застосований полімер ПКЛ переважно має молекулярну вагу від середньої до високої, як раніше описувалось тут на стадії a1) або a2) способу винаходу. Це є бажаним, оскільки застосований таким чином гель буде залишатись присутнім у місці ін'єкції більш довго (нижча швидкість розщеплення в організмі) та не потрібно буде часте хірургічне втручання.

В іншому більш переважному втіленні гель застосовують як наповнювач або як імплантат для лікування еректильної дисфункції (ЕД), яка може вражати чоловіків будь-якого віку. Гель даного винаходу можна застосовувати для лікування ЕД. Типова процедура включає введення гелю ін'єкцією безпосередньо у глибоку фасцію через довжину запалого тіла.

В іншому більш переважному втіленні гель застосовують як наповнювач або як імплантат для лікування голосових зв'язок. Гель даного винаходу можна застосувати для інтракордальних ін'єкцій ларингального голосового генератора шляхом зміни форми цієї маси м'якої тканини.

Даний винахід додатково включає те, що гель самостійно, коли виступає як лікарський засіб, додатково містить активну речовину, яка також переважно є лікарським засобом. Як застосовано тут, "лікарський засіб" може бути будь-якою біологічно-активною,

фармацевтичною, лікарською композицією або сполукою, яку є бажання ввести у місце ін'єкції гелю. У цьому випадку лікарський засіб, доданий до гелю, може сприяти функції гелю та може містити анестетик для зменшення болю або дискомфорту, пов'язаними з введенням гелю, або композицію, яка полегшує введення ПКЛ або мікрочастинок, або зменшує травму у місці ін'єкції.

5 У одному переважному втіленні до гелю додають лікарський засіб. Приклади анестетиків включають, але не обмежуються цим, лідокаїн, ксилокаїн, новокаїн, бензокаїн, прилокаїн, рипівакаїн та пропофол. Інші лікарські засоби, які можна застосувати в описаному тут гелі, включають: пептид, агент регенерації тканини, антибіотик, стероїд, фібронектин, цитокін, фактор росту, анальгетик, антисептик, альфа-, бета, або гама- інтерферон, еритропоєтин, глюкагони, кальцитонін, гепарин, інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, філграстим, кДНК, ДНК, протеїни, пептиди, ГРЛ (гормони росту людини), лютропін, атріальний натрійуретичний фактор, Фактор VIII, Фактор IX та фолікулостимулюючий гормон. Лікарський засіб часто додають до гелю безпосередньо перед ін'єкцією під час активації, змішуючи з носієм, як раніше було описано тут. Зазвичай, активна речовина або лікарський засіб присутні у мікросферах, які можна ввести у

15 гелю, де вказаний гелю далі можна вводити шляхом ін'єкції.

Як варіант, у іншому переважному втіленні, лікарський засіб, який присутній у гелі, знаходиться не для сприяння функції гелю. У цьому випадку гелю виступає як система контрольованої доставки для будь-якого відомого або в майбутньому винайденого лікарського засобу.

20 В іншому переважному втіленні гелю є косметичним гелем. Косметичний гелю можна застосувати як дермальний наповнювач. В межах цього переважного втілення гелю, який має оптимальні характеристики, одержують при здійсненні способу даного винаходу, коли на стадії а1) переважно застосовують рідину, яка містить поверхнево-активну речовину, при цьому рідина має в'язкість, значення якої знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 400000 сП, та/або переважно коли застосовують високе співвідношення ПКЛ/ДХМ, як описано тут, та/або переважно коли МЦ застосована як поверхнево-активна речовина, більш переважно приблизно 1 % МЦ, навіть більш переважно приблизно 1 % МЦ $M_n=63000$, та/або переважно коли здійснюють виділення випаровуванням, як раніше було описано. В межах цього переважного втілення полімер ПКЛ є переважно гомополімером ПКЛ. В межах цього

30 переважного втілення гелю не містить будь-яких активних компонентів або лікарських засобів. Коли гелю застосовують як косметичний гелю в якості дермального наповнювача, полімер ПКЛ переважно має молекулярну вагу від низької до середньої, як раніше було описано тут на стадії а2) способу винаходу. Гелю можна застосовувати при косметичному лікуванні рубців, зморшок та при втраті жирової тканини обличчя. Гелю даного винаходу можна застосувати для наповнення та згладження дефектів м'яких тканин, таких як віспини або рубці (такі як вітряна віспа або післявугреві рубці), вроджені аномалії (такі як розщеплення губи) та зморшки. Рубці можуть бути будь-якого походження: внаслідок хвороби, постхірургічні, опікові. Гелю можна також застосувати як агенти-наповнювачі для нарощування тканини обличчя або при втраті

35 жирової тканини у людини. Анатомічною областю ефективного застосування гелю може бути шкіра, переважно шкіра області обличчя: епідерма та/або підшкірна область. В залежності від особливостей передбачених косметичних застосувань, місце введення може бути різним: місця лікування післявугревих рубців та чітких лицевих зморшок, глибокі місця лікування зморшок, складок та моделювання лінії обличчя, а також глибокі місця лікування ліподистрофії.

Застосування гелю

45 Наступний аспект винаходу стосується застосування гелю даного винаходу для одержання лікарського засобу для лікування дермальних відхилень або дермальних недоліків, або для контролювання функції сечового міхура та/або для контролювання шлункового рефлексу, та/або для лікування еректильної дисфункції, та/або для лікування голосових зв'язок.

Інше застосування гелю даного винаходу є застосування косметичного гелю даного

50 винаходу, як раніше було тут описано, для косметичних потреб.

Всі характерні особливості цих застосувань були раніше тут визначені у попередньому розділі під назвою "гелю".

У цьому документі та у його формулі винаходу дієслово "містить" та його поєднання використовують в його необмеженому значенні щоб вказати, що об'єкти, які за ним слідує, є включеними, але об'єкти, які особливо не вказані, не є виключеними. Крім того, дієслово "складається" можна замінити на "головним чином складається з", що означає, що продукт або композиція, або гелю, або мікрочастинок, як вказано тут, може містити додатковий компонент(и), а не лише ті, які спеціально вказані, при цьому вказаний додатковий компонент(и) не змінює унікальні характеристики винаходу. Крім того, посилання на компонент в однині не виключає

60 можливості, що присутній більше, ніж один компонент, якщо зміст чітко не вимагає, що має бути

один та лише один компонент. Таким чином, посилання на компонент в однині зазвичай означають "щонайменше один". Слово "приблизно" або "близько" при використанні з числовим значенням (приблизно 10) переважно означає, що можливе відхилення на 1 % від даного значення.

5 Всі подані посилання на патенти та літературу у даному описі включені тут в якості посилання у всій їх повноті.

Наступні приклади пропонуються лише для ілюстративних цілей, та вони не мають намір будь-яким чином обмежити обсяг даного винаходу.

Опис фігур

10 Фіг.1. Мікроскопічна фотографія мікросфер, одержаних у прикладі 2.

Фіг.2. Мікросфери ПКЛ, одержані при застосуванні розчину ПКЛ ($M_n=10000$ г/моль) у ДХМ та розчину МЦ ($M_n=63000$ г/моль) у воді. [ПКЛ] - 20г/100г ДХМ, [МЦ] - 1,1 ваг. %, див. Таблицю 1. Зображення світлової мікроскопії зі збільшенням 10х.

15 Фіг.3. Мікросфери ПКЛ, одержані при застосуванні розчину 10 ваг. % ПКЛ у ДХМ та розчину 1,0 ваг. % ПВС у воді при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Див. Hunter, Таблиця 4. Зображення світлової мікроскопії зі збільшенням 10х.

Фіг.4. Мікросфери ПКЛ, одержані при застосуванні розчину 10 ваг. % ПКЛ у ДХМ та розчину 3,0 ваг. % ПВС у воді при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Див. Emata та Wu, Таблиця 4. Зображення світлової мікроскопії зі збільшенням 10х.

20 Фіг.5. Мікросфери ПКЛ, одержані при застосуванні розчину 10 ваг. % ПКЛ у ДХМ та розчину 0,1 ваг. % МЦ у воді при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Див. looss, Таблиця 4. Зображення світлової мікроскопії зі збільшенням 10х.

Приклади

25 Протокол синтезу мікросфер/мікрочастинок та суспензії цих частинок у гелі, який містить носій, готовий до застосування, описаний нижче.

1. Мікросфери одержують застосовуючи класичний спосіб випарювання розчинника або за допомогою способу синтезу без розчинника для одержання бажаних характеристик.

2. Гель одержують з необхідною в'язкістю, застосовуючи відомі способи, після чого мікросфери суспендують у гелі за допомогою відповідного перемішування.

30 3. Шприци потім наповнюють стерильною гелевою суспензією у контрольованій атмосфері.

Наступні приклади можна застосовувати або поєднати для одержання суспензії мікрочастинок, яка містить полімери або суміші, вказані вище, у готовій для застосування формі або (висушені сублімацією) у ампулі.

Приклад 1

35 10-20 г ПКЛ з M_n 10000 або M_n 42500 розчиняють у ДХМ (10-20 ваг. %). Цей розчин диспергують у 1000 мл води, яка містить 0,1-5 % МЦ. За допомогою енергійного перемішування (1000 об/хв) одержують мікрочастинки із середнім діаметром 40 мкм шляхом екстрагування в розчинні, як описано в публікації, на яку наводяться посилання в описі. Одержані мікросфери фільтрують, промивають та сушать. Згодом, 10-50 % мікросфер диспергують у КМЦ (0,1-5 %) або МЦ (0,1-5 %) гелі за допомогою помірного перемішування, та піддають подальшій обробці.

Приклад 2

45 10-20 г ПКЛ з M_n 42500 розчиняють у ДХМ (10-20 ваг. %). Цей розчин диспергують у 1000 мл води, яка містить 0,8 % МЦ. За допомогою енергійного перемішування (1000 об/хв) одержують мікрочастинки із середнім діаметром 60 мкм шляхом екстрагування в розчинні, як у прикладі 1. Одержані мікросфери фільтрують, промивають та сушать. Згодом, 10-50 % мікросфер диспергують у КМЦ (0,1-5 %) або МЦ (0,1-5 %) гелі за допомогою помірного перемішування, та піддають подальшій обробці. Мікроскопічна фотографія мікросфер, одержаних у прикладі 2, показана на Фіг.1.

Приклад 3

50 40-80 г ПКЛ з M_n 10000 розчиняють у чистому Твіні 20, 40, 60 або 80 за допомогою нагрівання до 70-90° С та перемішування (600-1000 об/хв), після чого одержують мікросфери за допомогою розділення фаз та контрольованого охолодження до 5 °С впродовж 30 хв. Одержані мікросфери фільтрують, промивають та сушать. Середній розподіл 45 мкм, вихід 75 % в необхідному діапазоні. Згодом, 10-50 % мікросфер диспергують у КМЦ (0,1-5 %) або МЦ (0,1-5 %) гелі за допомогою помірного перемішування, та піддають подальшій обробці.

Додаткові приклади

Винахід стосується ефективного та результативного способу одержання здатних до біологічного розкладання мікросфер. Ключовим предметом є застосування розчинів поверхнево-активної речовини з порівняно високими концентраціями та в'язкостями. Винахід

приводить до формування гомогенних частинок з гладенькими поверхнями у бажаному діапазоні розмірів приблизно 38-75 мкм.

А) В одному способі винаходу, як детально показано у прикладі 4, в'язкий полімерний розчин швидко додають до енергійно перемішуваного розчину поверхнево-активної речовини у воді. Частинки формують при інтенсивному перемішуванні суміші та випаровуванні розчинника. Перевагу надають легкому розчиннику, такому як ДХМ. Це швидке додавання можливе завдяки високій в'язкості розчину у воді інтенсивно перемішуваної поверхнево-активної речовини.

Інтенсивне перемішування також дозволяє скоротити час випаровування розчинника до можливості накопичення частинок та їх подальшої обробки. Оскільки це ефективно, це є вигідним і бажаним.

Для одержання можливості відновлювати полімерні мікросфери, переважно весь (або принаймні більшість) полімерний розчинник необхідно видалити. Тільки після цього сферичні полімерні частинки стануть твердими (та у випадку здатних до кристалізації частинок, вони зможуть кристалізуватись)

Час, необхідний для випаровування та видалення розчинника, можна визначити декількома шляхами:

- дисперсію, охолоджену внаслідок випаровування розчинника, знову підігрівають до температури навколишнього середовища;

- дисперсія мікросфер ПКЛ перетворюється на білу при кристалізації полімеру;

- щодо поверхнево-активних речовин, таких як МЦ, коли ДХМ випаровується, на поверхні розчину поверхнево-активної речовини утворюється піна. Ця піна зникає, коли переважно весь ДХМ випаровується;

- мікросфери не коагулюються при витримці.

В) В іншому способі винаходу, як детально показано у прикладі 7, полімер ПКЛ розчиняють при нагріванні у порівняно в'язкій поверхнево-активній речовині (розчин), такий як Твін. Тут краплі полімеру формуються в результаті дисперсії розплавленого полімеру у розчині поверхнево-активної речовини внаслідок інтенсивного перемішування суміші. Частинки формуються внаслідок тривалого перемішування та (контрольованого) охолодження суміші до кімнатної температури. Цей спосіб є дуже ефективним, оскільки не потребує застосування легких розчинників.

Характеристики способів:

- бажаний діапазон розміру частинок: ми зібрали фракції 38-75 мкм.

- ефективний спосіб: малий час випаровування при застосуванні ДХМ, та високі виходи у бажаному діапазоні розмірів

- результативний спосіб: частинки головним чином сферичної форми з гладенькими поверхнями, що приводить до гарної здатності введення частинок ін'єкціями

Гелі, які вводяться ін'єкціями, можна легко сформувати з мікросфер, одержаних відповідно до винаходу шляхом перемішування. До 50 % мікросфер можна гомогенно змішати з гелями карбоксиметилцелюлози (КМЦ, Aquilon фірми Hercules, розчини у воді або розчини солі, забуферені фосфатом) шляхом повільного перемішування.

Приклад 4: Дослідження винаходу

Одержання мікросфер, застосовуючи розчини ПКЛ у ДХМ та розчини МЦ у воді

Мікросфери полі(ε-капролактону) (ПКЛ) одержували шляхом інтенсивного перемішування розчинів ПКЛ у дихлорметані (ДХМ) в розчинах метилцелюлози (МЦ) у воді, з наступним випаровуванням ДХМ.

Різні кількості ПКЛ виробника Sigma Aldrich з $M_n=10000$ г/моль розчиняли у ДХМ. 100 г цих розчинів додавали до 1000 г розчинів МЦ у воді у 2 літровому лабораторному стакані впродовж 2 секунд при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Застосовували МЦ фірми Colorcon Ltd. різної молекулярної ваги ($M_n=14000$ г/моль, $M_n=41000$ г/моль та $M_n=63000$ г/моль).

Впродовж трьох годин тривалого інтенсивного перемішування при кімнатній температурі, переважно весь ДХМ був випарований. Перемішування припиняли, та мікросферам, які утворилися, дали можливість осісти на дні лабораторного стакану. Надосадову рідину видаляли та мікросфери промивали водою. Використовуючи сито з нержавіючої сталі, мікросфери просіювали у вологому стані та збирали фракції діаметром від 38 до 75 мкм.

Мікросфери сушили у вакуумі при кімнатній температурі, та вихід визначали гравіметрично. Застосовували світлову мікроскопію (збільшення 10x) для аналізу структури одержаних мікросфер.

Проводили серію досліджень, при різній концентрації розчину ПКЛ та різних характеристиках розчину МЦ. Результати показані у Таблиці 1.

Таблиця 1

Одержання мікросфер ПКЛ при змішуванні розчинів ПКЛ у ДХМ з розчинами МЦ у воді при інтенсивному перемішуванні.

[ПКЛ] (г/100 г ДХМ)	Mn МЦ (г/моль)	[МЦ] (ваг. %)	В'язкість розчину МЦ (сП)	ПКЛ, одержаний як частинки 38-75 мкм (ваг. %)	Форми частинок ПКЛ	Поверхні частинок ПКЛ
10	14000	0,8	13	6,6	нерівномірна	нерівна
10	41000	0,8	56	35,2	нерівномірна	нерівна
10	63000	1,1	120	51,6	сферична	гладенька
20	63000	1,1	120	74,0	сферична ^{а)}	гладенька ^{а)}

а) див. зображення світлової мікроскопії, показане на Фіг.2

З Таблиці 1 можна побачити, що при застосуванні розчину МЦ з порівняно високою в'язкістю, можна ефективно одержати гладенькі сферичні частинки. Крім того, висока концентрація розчину ПКЛ приводить до високих виходів частинок ПКЛ з бажаними розмірами частинок.

Приклад 5: Дослідження винаходу

Одержання мікросфер при застосуванні розчинів PLLA у ДХМ та розчинів МЦ у воді

Мікросфери полі(Ь-лактиду) (PLLA) одержували шляхом перемішування розчину PLLA у дихлорметаїні (ДХМ) в розчині метилцелюлози (МЦ) у воді, з наступним випаровуванням ДХМ.

PLLA у кількості 10 г фірми Purac Biochem (з характеристичною в'язкістю у хлороформі 2,3 дл/г) розчиняли у 100 г ДХМ. 100 г цього розчину додавали до 1000 г розчину МЦ у воді у 2 літровому лабораторному стакані впродовж 2 секунд, при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Застосовували МЦ з Mn=63000 г/моль фірми Colorcon Ltd.

Впродовж трьох годин тривалого інтенсивного перемішування при кімнатній температурі, переважно весь ДХМ був випарований. Перемішування припиняли, та мікросферам, які утворилися, дали можливість осісти на дні лабораторного стакану. Надосадову рідину видаляли та мікросфери промивали водою. Використовуючи сито з нержавіючої сталі, мікросфери просіювали у вологому стані та збирали фракції діаметром від 38 до 75 мкм.

Мікросфери сушили у вакуумі при кімнатній температурі, та вихід визначали гравіметрично. Застосовували світлову мікроскопію (збільшення 10х) для аналізу структури одержаних мікросфер.

Таблиця 2

Одержання мікросфер PLLA при змішуванні розчину PLLA у ДХМ з розчином МЦ у воді при інтенсивному перемішуванні.

[PLLA] (г/100 г ДХМ)	Mn МЦ (г/моль)	[МЦ] (ваг. %)	В'язкість розчину МЦ (сП)	PLLA, одержаний як частинки 38-75 мкм (ваг. %)	Форми частинок PLLA	Поверхні частинок PLLA
10	63000	1.1	120	64,0	сферична	гладенька

Ця Таблиця 2 показує, що також можна ефективно одержати мікросфери PLLA. При застосуванні розчину МЦ високої в'язкості, можна одержати високі виходи гладеньких сферичних мікросфер PLLA з бажаним розміром частинок.

Приклад 6: Порівняльні дослідження

Одержання мікросфер при застосуванні розчинів співполімерів ПКЛ та КЛ у ДХМ та розчинів поверхнево-активної речовини у воді

I. Типові дані з літератури:

Одержання мікросфер ПКЛ та КЛ співполімеру описано у науковій та патентній літературі. Наприклад, в публікаціях винахідника Hunter (US 2003/0157187 A1), винахідників Erneta та Wu (EP 1872803 A1), та Joos та ін. (Biomaterials 22 (2001) 2785-2794) описано, що додавання розчинів ПКЛ у ДХМ до розчинів полівінілового спирту (ПВС) або МЦ у воді, може привести до формування мікросфер ПКЛ.

Для попередження коагуляції розчину ПКЛ у перемішаному водному середовищі, необхідні умови включають додавання розчинів ПКЛ у ДХМ протягом порівняно довгих періодів часу, та

довготривале випаровування ДХМ, щоб дозволити диспергованим частинкам ПКЛ стати твердими. Лише після цього сформовані сферичні мікросфери ПКЛ є досить стійкими, щоб їх зібрати. Мікросфери ПКЛ одержували, застосовуючи різні експериментальні моделі, та різні концентрації співполімерів ПКЛ та КЛ, а також поверхнево-активної речовини, різні швидкості додавання та різний час випаровування розчинника.

Hunter (приклад 41 у US 2003/0157187 A1):

ПКЛ: $M_n=25000-45000$ г/моль; концентрація ПКЛ у ДХМ: 9,5 ваг./об. %; ПВС: $M_n=12000-18000$ г/моль; 2 мл розчину полімеру виливали у 100 мл водного розчину поверхнево-активної речовини при швидкості перемішування 1000 об/хв; час додавання полімерного розчину: 120 хв; частинки центрифугували та промивали водою; одержували мікросфери з розміром в діапазоні 30-100 мкм. Частинки були сферичними, але мали нерівну або ямчасту структуру.

Erneta та Wu (приклади у EP 1872803 A1):

Напівкристалічні співполімери КЛ: молярні маси в межах від 5000 до 25000 г/моль; концентрація полімеру у ДХМ: 4-7,5 ваг./об. %, ПВС: M_n не вказано; приблизно 275 г розчину виливали у приблизно 1500 мл водного розчину поверхнево-активної речовини при перемішуванні зі швидкістю, близькою до 250 об/хв; час додавання полімерного розчину: до 19 хв; час випаровування ДХМ 14-16 год.; відсоток фракції відновлених мікросфер з розмірами 38-75 мкм становив 71 %; структура поверхні не вказана.

looss (Biomaterials 22 (2001) 2785-2794):

ПКЛ: молекулярна вага=150000; МЦ: Methocel A15LV з $M_n=14000$; концентрація ПКЛ у ДХМ: 6,7-9,1 ваг./об. %; 15 мл розчину виливали у водний розчин МЦ при перемішуванні при 400-600 об/хв протягом 1 години; ДХМ видаляли екстракцією у великому об'ємі (1000 мл) води; відсоток фракції відновлених частинок ПКЛ з розмірами, меншими ніж 80 мкм, змінювався в межах від приблизно 1 до 40 %.

Огляд цих даних представлений у Таблиці 3.

Таблиця 3

Огляд даних літератури по мікросферах співполімерів ПКЛ та КЛ, одержаних шляхом змішування полімерних розчинів у ДХМ у перемішуваних розчинах поверхнево-активної речовини у воді.

	[полімер] у ДХМ	[поверхнево-активна речовина] у воді (ваг. %)	Час додавання полімерного розчину(хв)	Час випаровування ДХМ (год.)	Форми частинок	Поверхні частинок
Hunter	9,5ваг./об. %	ПВС, 1,0	120	2	сферична	нерівна
Erneta, Wu	4-7,5 ваг. %	ПВС, 3,0	12-19	14-16	-	-
looss	9,1 ваг./об. %	МЦ, 0,1	60	1	немає	гладенька

II. Одержання мікросфер при застосуванні розчинів ПКЛ у ДХМ та розчинів поверхнево-активної речовини у воді. Концентрації полімерів та поверхнево-активних речовин такі, які описані у літературі.

ПКЛ у кількості 80 г (фірми Sigma Aldrich з $M_n=10000$ г/моль) розчиняли у 800 г ДХМ. 100 г цього розчину додавали до 1000 г розчинів поверхнево-активних речовин ПВС або МЦ у воді у 2 літровому лабораторному стакані впродовж 2 секунд при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. В дослідженнях використовували ПВС з $M_n=9000-10000$ г/моль фірми Sigma Aldrich та МЦ фірми Colorcon Ltd. з $M_n=14000$ г/моль.

Впродовж трьох-чотирьох годин тривалого інтенсивного перемішування при 1000 об/хв та кімнатній температурі, переважно весь ДХМ був випарований. Перемішування припиняли, та мікросферам, які утворилися, дали можливість осісти на дні лабораторного стакану. Надосадову рідину видаляли та мікросфери промивали водою. Використовуючи сито з нержавіючої сталі, мікросфери просіювали у вологому стані та збирали фракції діаметром від 38 до 75 мкм.

Мікросфери сушили у вакуумі при кімнатній температурі, та вихід визначали гравіметрично. Застосовували світлову мікроскопію (збільшення 10х) для аналізу структури одержаних мікросфер.

Порівняльне дослідження проводили так, як описано у літературі винахідника Erneta та Wu (EP 1872803 A1). Тут 270 г 7,5 ваг. % розчину ПКЛ у ДХМ додавали протягом 12 хв до 1500 мл

розчину 3,0 ваг. % ПВС у воді при перемішуванні при 240 об/хв. Перед збиранням мікросфер, ДХМ дали можливість випаруватись при тривалому перемішуванні протягом 16 годин.

Результати зібрані у Таблиці 4.

Таблиця 4

Одержання мікросфер ПКЛ при змішуванні розчинів ПКЛ у ДХМ в розчинах МЦ у воді при перемішуванні. Концентрації полімерів та поверхнево-активних речовин є аналогічними тим, які застосовані у дослідженнях, описаних у літературі.

	[ПКЛ] у ДХМ (ваг. %)	[поверхнево-активна речовина] у воді (ваг. %)	В'язкість розчину поверхнево-активної речовини (сП)	Швидкість перемішування (об/хв)	ПКЛ, одержаний як частинки 38-75 мкм (ваг. %)	Форми частинок	Поверхні частинок
Hunter	10	ПВС, 1,0	13	1000	44,0	нерівномірна ^{а)}	нерівна ^{а)}
Erneta, Wu	10	ПВС, 3,0	14	1000	23,2	нерівномірна ^{б)}	нерівна ^{б)}
Erneta, Wu	7,5	ПВС, 3,0	14	240	20,0	сферична	гладенька
looss	10	МЦ, 0,1	15	1000	1,1	нерівномірна ^{в)}	нерівна ^{в)}

5

а) див. зображення світлової мікроскопії, показане на Фіг.3.

б) див. зображення світлової мікроскопії, показане на Фіг.4.

в) див. зображення світлової мікроскопії, показане на Фіг.5.

10

З Таблиці 4 видно, що при застосуванні звичайних концентрацій полімерів та поверхнево-активних речовин, описаних у літературі, не можливо ефективно одержати частинки з бажаними характеристиками. При цих низьких в'язкостях розчинів поверхнево-активних речовин, очевидно, що для ефективного одержання частинок з бажаними характеристиками, необхідно додавати полімерний розчин протягом довшого періоду часу, перемішувати при порівняно низьких швидкостях та випаровувати ДХМ протягом довших періодів часу.

15

III. Одержання мікросфер при застосуванні розчинів ПКЛ у ДХМ та в'язких розчинів поверхнево-активної речовини у воді.

20

Мікросфери ПКЛ одержували шляхом інтенсивного перемішування розчинів ПКЛ у дихлорметані (ДХМ) в розчинах поверхнево-активної речовини у воді, з наступним випаровуванням ДХМ.

Різні кількості ПКЛ фірми Sigma Aldrich з Mn=10000 г/моль розчиняли у ДХМ. 100 г цих розчинів додавали до 1000 г розчинів МЦ у воді у 2 літровому лабораторному стакані впродовж 2 секунд при інтенсивному перемішуванні при 1000 об/хв. Використовували ПВС з Mn=9000-10000 г/моль фірми Sigma Aldrich та МЦ з Mn=63000 г/моль фірми Colorcon Ltd.

25

Впродовж трьох-чотирьох годин тривалого інтенсивного перемішування при 1000 об/хв та кімнатній температурі, переважно весь ДХМ був випарований. Перемішування припиняли, та мікросферам, які утворилися, дали можливість осісти на дні лабораторного стакану. Надосадову рідину видаляли та мікросфери промивали водою. Використовуючи сито з нержавіючої сталі, мікросфери просіювали у вологому стані та збирали фракції діаметром від 38 до 75 мкм.

30

Мікросфери сушили у вакуумі при кімнатній температурі, та вихід визначали гравіметрично. Застосовували світлову мікроскопію (збільшення 10х) для аналізу структури одержаних мікросфер.

35

Проводили серію досліджень, в яких змінювали природу та концентрацію розчину поверхнево-активної речовини. Результати показані у Таблиці 5.

Таблиця 5

Одержання мікросфер ПКЛ при змішуванні розчинів ПКЛ у ДХМ з в'язкими розчинами поверхнево-активної речовини у воді при інтенсивному перемішуванні.

[ПКЛ] (г/100 г ДХМ)	поверхнево- активна речовина	[поверхнево- активна речовина] (ваг. %)	В'язкість розчину поверхнево- активної речовини (сП)	ПКЛ, одержаний як частинки 38- 75 мкм (ваг. %)	Форми частинок	Поверхні частинок
10	ПВС	14,7	90	1,1	сферична	гладенька
10	МЦ	1,1	120	51,6	сферична	гладенька
20	МЦ	1,1	120	74,0	сферична ^{а)}	гладенька ^{а)}

а) див. зображення світлової мікроскопії, показане на Фіг.2.

5 Таблиця 5 показує, що застосування ПВС при вищих концентраціях приводить до одержання в'язких розчинів у воді, що можна застосувати для одержання мікросфер ПКЛ шляхом швидкого додавання розчину ПКЛ до енергійно перемішуваного розчину поверхнево-активної речовини. Одержують частинки дуже малого розміру, та хоча структура частинок відповідає вимогам, вихід частинок у бажаному діапазоні розмірів, які можна відновити, є дуже

10 низьким. При застосуванні МЦ як поверхнево-активної речовини, ефективність способу є суттєво кращою.

Приклад 7: Дослідження даного винаходу: розчинення ПКЛ у сумішах Твіну при підвищених температурах, з наступним формуванням частинок при охолодженні

15 При нагріванні до приблизно 80 °С та неперервному перемішуванні при 500 об/хв, 15 г ПКЛ з $M_n=10000$ г/моль диспергували у 100 мл 50/50 ваг./ваг. суміші Твіну 60 та води у скляному резервуарі об'ємом 250 мл. Використовували Твін 60 фірми Sigma Aldrich. Розплавлені краплі полімеру підтримували у цьому дисперсному стані шляхом перемішування ще впродовж 2 хв. Досі перемішуючи, рідку дисперсію потім охолоджували протягом ночі до кімнатної температури. При затвердінні диспергованих полімерних крапель, одержували мікросфери, які

20 можна було виділити декантуванням. Після промивання водою, мікросфери ПКЛ просіювали у вологому стані, застосовуючи сито з нержавіючої сталі, та збирали фракції розмірами в межах від 38 до 75 мкм. Мікросфери потім сушили у вакуумі при кімнатній температурі та вихід визначали гравіметрично. Загально було зібрано 12,1 г мікросфер ПКЛ.

Таблиця 6

Одержання мікросфер ПКЛ шляхом охолодження розчинів ПКЛ у сумішах Твіну 60 та води при інтенсивному перемішуванні.

ПКЛ (г)	В'язкість суміші 50/50 Твіну 60 та води при 80 °С (сП)	ПКЛ, одержаний як частинки 38-75 мкм (ваг. %)	Форми частинок	Поверхні частинок
15	125	80,7	сферична	гладенька

25 З цієї таблиці можна побачити, що при застосуванні порівняно в'язких сумішей Твіну 60 та води, та за допомогою охолодження, можна сформувати мікросфери ПКЛ з перемішуваних розчинів полімеру при підвищених температурах.

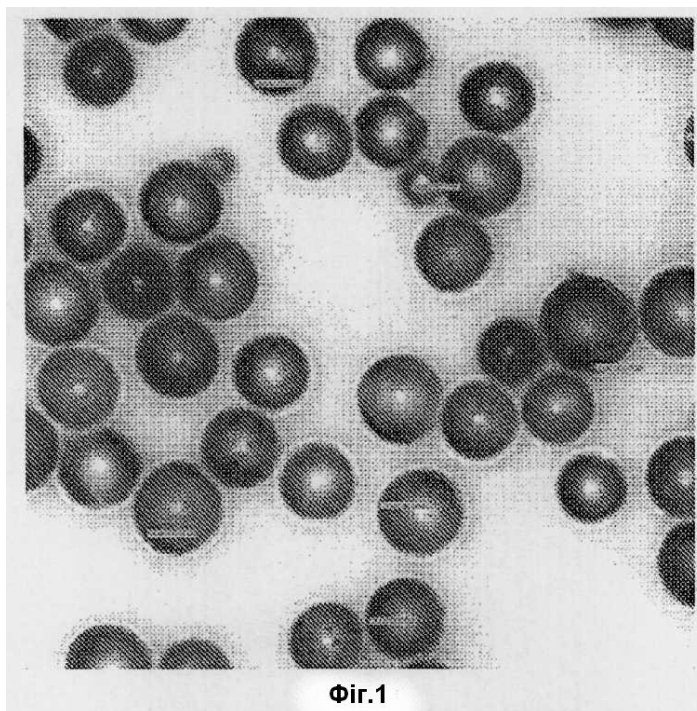
30 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

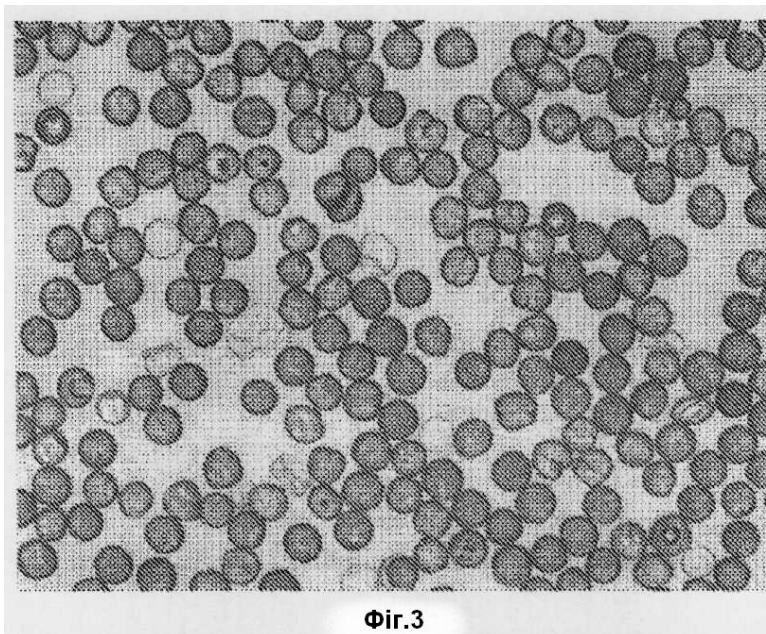
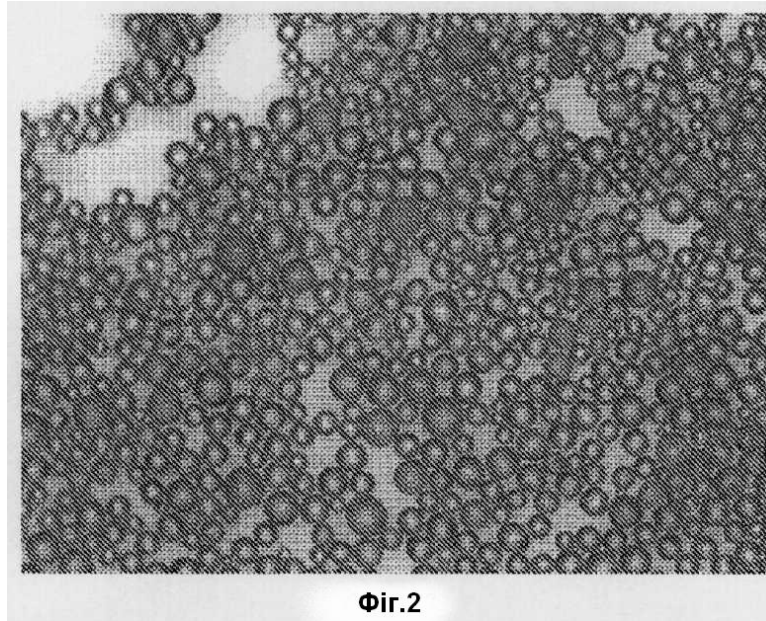
1. Спосіб одержання ПКЛ(полікапролактон)-вмісних мікрочастинок, де спосіб включає наступні стадії:

35 а1) розчинення ПКЛ полімеру у розчиннику та змішування розчиненого ПКЛ полімеру з рідиною, яка містить поверхнево-активну речовину, де згаданою поверхнево-активною речовиною є метилцелюлоза, яка присутня в концентрації від приблизно 1 до приблизно 5 ваг./ваг. %, б) формування ПКЛ-вмісних мікрочастинок з розчину, одержаного на стадії а1).

2. Спосіб за п. 1, в якому розчинник вибраний з галогеновмісних сполук.

3. Спосіб за п. 2, в якому розчинник є дихлорметаном.
4. Спосіб за п. 3, в якому стадія b) включає формування ПКЛ-вмісних мікрочастинок шляхом відокремлення розчинника від цих ПКЛ-вмісних мікрочастинок, диспергованих у рідині, шляхом виділення випаровуванням.
- 5 5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому метилцелюлоза має M_n 63000.
6. Спосіб за п. 5, в якому метилцелюлоза має концентрацію від приблизно 1 до приблизно 2,5 ваг./ваг. %.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, в якому ПКЛ полімер є лінійним полімером, співполімером, терполімером або сумішшю різних типів гомо/спів/терполімерів.
- 10 8. ПКЛ гомополімерні мікрочастинки, одержувані способом за будь-яким пп. 1-7, які мають щонайменше одну з наступних характеристик:
 - i) діаметр, значення якого знаходиться в межах від 5 до 200 мкм,
 - ii) однорідну густину, форму та склад,
 - iii) по суті сферичні мікросфери,
 - 15 iv) гладенькі поверхні.
9. Здатний до біорозкладання гель, що ін'єкується, який включає мікрочастинки, одержувані способом за будь-яким з пп. 1-7 та носій, де ПКЛ-вмісний полімер не містить другий мономер, вибраний з групи, що містить гліколіз, діоксанон, триметилену карбонат і лактиди та їхні комбінації, або ПКЛ-гомополімерні частинки за п. 8 та носій, і який необов'язково може
- 20 додатково містити активний інгредієнт.
10. Гель за п. 9, в якому присутній активний інгредієнт, при цьому активний інгредієнт є анестетиком.
11. Гель за п. 9 або 10, який є імплантатом або наповнювачем.
12. Гель за будь-яким з пп. 9-11 для застосування як лікарського засобу, переважно для
- 25 лікування шкірних порушень або недоліків, та/або для контролювання функції сечового міхура, та/або контролювання шлункового рефлюксу, та/або для лікування еректильної дисфункції та/або для лікування голосових зв'язок.
13. Гель за будь-яким з пп. 9-11 як косметичний гель.
14. Застосування гелю, як вказано у будь-якому з пп. 9-13, для одержання лікарського засобу
- 30 для лікування шкірних порушень або недоліків та/або для контролювання функції сечового міхура, та/або контролювання шлункового рефлюксу, та/або для лікування еректильної дисфункції та/або для лікування голосових зв'язок.
15. Застосування гелю, як вказано у п. 13, в косметології.





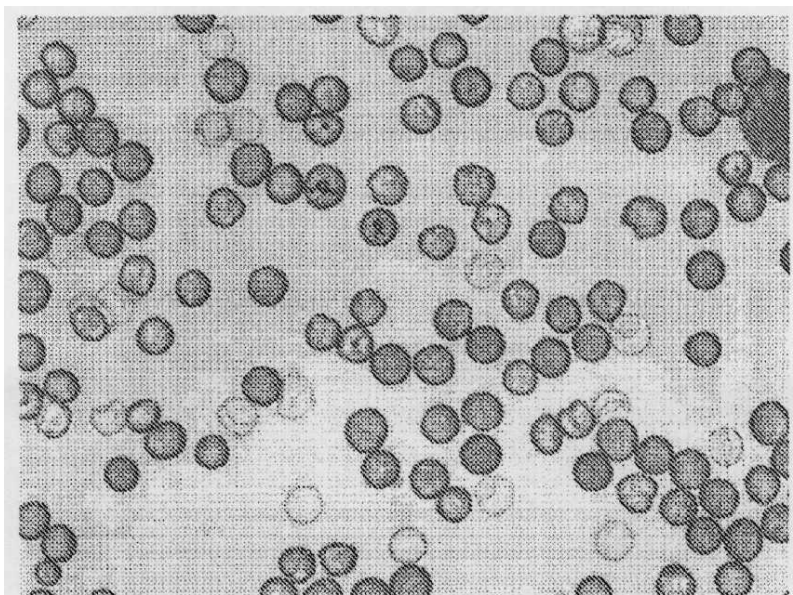


Fig.4

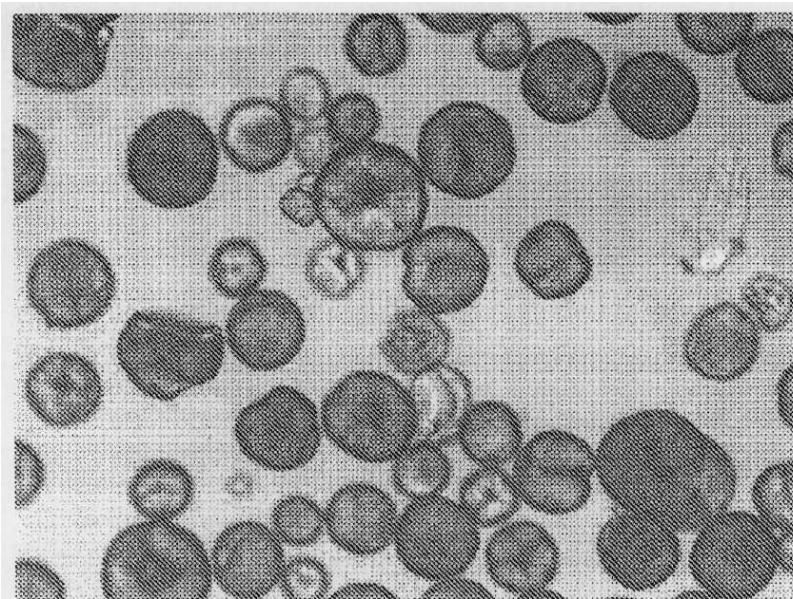


Fig.5

Комп'ютерна верстка А. Рябо

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