



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **103630**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 02580	(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, 12/393,768, 12/393,884	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/112888 A, 01.12.2005 US 2005/142152 A1, 30.06.2005 US 6685963 B1, 02.03.2004 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:	11.07.2011, Бюл.№ 13		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.11.2013, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2009/005048, 02.03.2009		

(54) ГЕЛЬ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ЛІДОКАЇН

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції наповнювача м'яких тканин, що містить компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехреснозшитий за допомогою перехреснозшиваючого агента, і лідокаїн.

UA 103630 C2

В цій заявці на винахід заявлений пріоритет попередньої заявки на патент США номер 61/085956, поданої 4 серпня 2008 року, попередньої заявки на патент США номер 61/087934, поданої 11 серпня 2008 року, попередньої заявки на патент США номер 61/096278, поданої 11 серпня 2008 року, не попередньої заявки на патент США номер 12/393768, поданої 26 лютого 2009 року, і не попередньої заявки на патент США номер 12/393884, поданої 26 лютого 2009 року, повний зміст яких включено тут шляхом посилання

Область винаходу

Даний винахід загально відноситься до наповнювачів, що ін'єктуються у м'які тканини і більш конкретно відноситься до гіалуронових наповнювачів дермальних і субдермальних на основі кислоти, що включають знеболюючий агент.

Попередній рівень техніки

Загальновідомо, що при старінні людей, на обличчі починають відбиватися ефекти сили тяжіння, дії сонячного проміння і років руху мускулатури обличчя, таких як посмішка, нахмурення брів, жування і скошування очей. Тканини, що пролягають глибше, що надають шкірі молодий зовнішній вигляд, починають руйнуватися, призводячи в результаті до зморшок від сміху, зморшок від посмішки, ефекту "гусячих лапок" і зморшок на обличчі, що часто називають "ефектами старіння".

У спробах лікувати або коректувати ефекти старіння, м'які наповнювачі тканин розроблені, щоб заповнювати лінії обличчя і зморшок і втрати об'єму тканин внаслідок втрачання жиру. Наповнювачі м'яких тканин таким чином тимчасово відновлюють м'якіший, більш молодий зовнішній вигляд.

Теоретично, наповнювачі м'яких тканин довготривалі, м'які, згладжені і мають натуральний вигляд, коли імплантуються в шкіру або під шкіру. Крім того, наповнювачі м'яких тканин легко імплантуються пацієнту, використовуючи голку малого розміру і потребують низької сили виштовхування для ін'єкції. Ідеальні наповнювачі також можуть спричинювати не шкідливі побічні ефекти, і були б введені з мінімальним дискомфортом або без нього для пацієнта.

Наповнювачі м'яких тканин на основі колагену були розроблені понад 20 років тому, і через деякий час наповнювачі на основі бичачого колагену були єдиними шкірними наповнювачами схваленими U.S Food and Drug Administration (FDA). Шкірні наповнювачі на основі бичачого колагену, один з основних недоліків яких полягає в потенційній алергічній реакції у пацієнтів. Вважається, що приблизно 3-5 % людей проявляють серйозні алергічні реакції на бичачий колаген, тому вимагають ретельного тестування перед використанням цих наповнювачів для кожної конкретної особи. На додаток до алергічних реакцій, наповнювачі на основі колагену швидко псуються в результаті ін'єкції і потребують частих лікувань для підтримки гладкої поверхні, більш молодого зовнішнього вигляду.

У лютому 2003 року наповнювачі на основі людського колагену отримали схвалення FDA. Ці колагени забезпечують перевагу, яка полягає у вираженому зниженні ризику алергічних реакцій. Тим не менш, не зважаючи на знижену частоту алергічних реакцій, наповнювачі на основі людського колагену все ж страждають від швидкого псування ін'єкційованого продукту.

Пошук наповнювачів, що не спричиняють алергічних реакцій і підтримують, більш молодий зовнішній вигляд призвів до розробки продуктів на основі гіалуронової кислоти(ГК). В грудні 2003 перший наповнювач на основі ГК був схвалений FDA. За ним швидко послідували розробки інших наповнювачів на основі ГК.

ГК, також відома як гіалуронан, являє собою полісахарид, що зустрічається в природі, а саме глікозаміноглікан, що представляє основний компонент позаклітинного матриксу і широко розподілений в тваринних тканинах. ГК має чудову біосумісність і не має алергічних реакцій після імплантації пацієнту. До того ж, ГК може зв'язуватися з великою кількістю води, перетворюючи її в чудовий збільшувач об'єму м'яких тканин.

Розробка наповнювачів на основі ГК, що демонструють ідеальні властивості in vivo, а також ідеальну хірургічну зручність виявилась складною. Наприклад наповнювачів на основі ГК, що демонструють бажані властивості стабільності in vivo, можуть бути настільки в'язкими, що ін'єкція через голку з тонким калібром є складною. Навпаки, наповнювачі на основі ГК, які легко ін'єктувати через голки з тонким калібром, часто має більш погані властивості стабільності in vivo.

Один із способів подолання цієї проблеми полягає в застосуванні зв'язаних наповнювачів на основі ГК. Перехресно зв'язана ГК утворюється шляхом взаємодії вільної ГК з зв'язуючим агентом в відповідних умовах реакції. Добре відомі способи одержання наповнювачів м'яких тканин на основі ГК, включаючи зв'язану і вільну ГК.

Запропоновано включати деякі терапевтичні агенти, наприклад знеболюючі агенти, такі як лідокаїн в ін'єктовані композиції на основі ГК. Нажаль ін'єктовані композиції на основі ГК, які

включають лідокаїн під час способу одержання схильні до часткової або майже повної деградації, особливо під час стадій високотемпературної стерелізації і/або при розміщенні на зберігання на будь-який значний проміжок часу.

Завдання наповнювачів м'яких композиції на основі ГК, їх одержання та їх застосування, як описано тут, полягає в тому щоб запропонувати наповнювачі м'яких тканин, які не викликають алергічних реакцій у пацієнтів, є біосумісними і стабільними і застосованими в *in vivo*, і включають один або більше знеболюючий агент.

Короткий опис винаходу

Опис даного винаходу відноситься до наповнювачів м'яких тканин, наприклад до дермальних та субдермальних наповнювачів на основі гіалурованої кислоти (ГК) і фармацевтично прийнятних солей ГК, наприклад гіалуронаті натрію (NaHA). Композиції на основі ГК, описані тут включають терапевтично ефективну кількість по меншій мірі одного знеболюючого агента. В одному з втілень наприклад знеболюючий агент представляє собою лідокаїн. Композиції на основі гіалуронової кислоти за даним винаходом, включають по меншій мірі один знеболюючий агент, що має покращену стабільність в порівнянні зі звичайними композиціями на основі ГК, включаючи наприклад лідокаїн, що підлягають способам стерилізації, таким як автоклавування і/або при зберіганні протягом довгих періодів часу при температурі навколишнього середовища. Також запропоновані способи одержання таких композицій на основі ГК, а також продуктів, одержаних за допомогою таких способів.

Тут описані наповнювачі для м'яких тканин, де вказані композиції в основному складаються з: компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехресно зв'язаний з зв'язуючим агентом, обраним з групи, що складається з групи 1,4-бутандіолдігліцидильного ефіру (BDDE), 1,4-біс(2,3-епоксипропоксид) бутану, 1,4-бісгліцидилдоксидбутану, 1,2-(2,3-епоксипропоксид) етилену і 1-(2,3-епоксипропіл)-2,3-епоксициклогексану, і 1,4-бутандіолгліцидильного ефіру, і по меншій мірі знеболюючий агент комбінований з зв'язаним компонентом ГК.

У ще одному втіленні по меншій мірі один знеболюючий агент представляє собою лідокаїн. У ще одному втіленні кількість знеболюючого агента представлено в концентрації між приблизно 0,1 % і приблизно 5,0 мас % композиції. У одному з втілень, знеболюючий агент являє собою лідокаїн.

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

У одному з втілень компонент ГК є гелем, наприклад когезійний гідратований гель. У одному з втілень компонент ГК є зв'язаним гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % і приблизно 10 % вільної ГК. Для завдань цього опису вільна ГК включає не пов'язану перехресним зв'язком ГК, а також злегка пов'язані перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти ГК, усі з яких представлені в розчинній формі у воді.

У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини 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 зв'язаним гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % до приблизно 10 % вільної ГК. Для завдань цього опису вільна ГК включає дійсно не пов'язану перехресним зв'язком ГК, а також ледве пов'язані перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти ГК, усі з яких представлені в розчинній формі у воді.

У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини має силу виштовхування від приблизно 10 Н і приблизно 13 Н, наприклад при швидкості приблизно 12,5 мм/хвилину. 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 когезійний гідратований гель. У одному з втілень компонент ГК є пов'язаним гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % до приблизно 10 % вільної ГК. Для завдань цього опису вільна ГК включає дійсно не пов'язану перехресним зв'язком ГК, а також злегка пов'язані перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти ГК, усі з яких представлені в розчинній у воді формі.

У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини 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 когезійний гідратований гель. У одному з втілень компонент ГК є пов'язаним гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % до приблизно 10 % вільною ГК. Для завдань цього опису вільна ГК включає дійсно не пов'язану перехресним зв'язком ГК а також злегка пов'язані перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти

5 ГК, усі з яких представлені в розчинній формі у воді.

У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини 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.

10 У одному з втілень компонент ГК є гелем, наприклад когезійний гідратований гель. У одному з втілень компонент ГК є зв'язаним гелем ГК, що має не більше ніж приблизно від 1 % до приблизно 10 % вільної ГК. Для завдань цього опису вільна ГК включає дійсно не пов'язану перехресним зв'язком ГК, а також злегка пов'язані перехресним зв'язком ланцюги і фрагменти ГК, усі з яких представлені в розчинній формі у воді.

15 У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини має природу у вигляді часток, що містить частки пов'язаної ГК, що диспергують в плинному розчинному середовищі. 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.

20 Тут додатково описана композиція наповнювача м'яких тканин, що містить: компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехресний пов'язаний з 1,4-бутандіолдигліцидильним ефіром (БДДЕ), де вказаний ГК компонент має міру зв'язування менше ніж приблизно 5 %, і знеболюючий компонент, що має концентрацію від приблизно 0,1 % до приблизно 5,0 мас. % композиції наповнювача м'якої тканини, де знеболюючий агент є лідокаїном.

25 У ще одному втіленні композиція наповнювача м'якої тканини має природу у вигляді часток, що містить частки зв'язаної ГК, що диспергують в плинному розчинному середовищі. 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.

30 Тут додатково описана композиція наповнювача м'яких тканин, що містить: компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехресний пов'язаний з 1,4-бутандіолдигліцидильним ефіром (БДДЕ), де вказаний компонент ГК має міру зв'язування менше ніж приблизно 5 %, і знеболюючий компонент, що має концентрацію від приблизно 0,1 % до приблизно 5,0 мас. % композиції наповнювача м'якої тканини, де знеболюючий агент є лідокаїном приблизно 250 мкм.

Короткий опис графічних матеріалів

35 Фіг. 1 графічно ілюструє в'язкість Зразка 1, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулювання рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

Фіг. 2 графічно ілюструє в'язкість Зразка 2, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулювання рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

40 Фіг. 3 графічно ілюструє в'язкість Зразка 3, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулюванням рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

45 Фіг. 4 графічно ілюструє в'язкість Зразка 4, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулюванням рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

Фіг. 5 графічно ілюструє в'язкість Зразка 5, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулювання рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання, залежно від частоти зрушуючого зусилля.

50 Фіг. 6 графічно ілюструє відносні характеристики в'язкості/еластичності Зразка 5, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулюванням рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

Фіг. 7 графічно ілюструє в'язкість Зразка 6, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулюванням рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулювання рН під час одержання залежно від частоти зрушуючого зусилля.

55 Фіг. 8 графічно ілюструє відносні характеристики в'язкості/еластичності Зразка 6, приготованого без лідокаїну, з лідокаїном і регулюванням рН під час одержання і з лідокаїном, але без регулюваннями під час одержання у відповідності до тесту 2 в залежності від часу.

Визначення

60 Передбачається, що деякі терміни, що використовуються в описі, відносяться до наступних визначень, які детально викладено глибше. Коли визначення термінів відхиляється від зазвичай

використовуваного значення цього терміну, якщо не вказане інше, заявник має намір використовувати приведені глибше визначення.

Використаний тут 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 автоклавованої стерилізації: прозорість рН, силу витіснення і/або характеристики реологій, концентрацію гіалуронової кислоти (НА) стерильність, осмолярність і концентрацію лідокаїну.

Використаний тут термін центрифугування відноситься до процесу з використанням відцентрових сил для рівномірного розподілу речовин з більшою і меншою щільністю. Центрифугування зазвичай використовують для відділення рідкої фази від твердої або гелеподібної фази. Істотні фазові розподіли, що виникають в результаті центрифугування, можуть бути щонайменше розподілами, які видно неозброєним оком, наприклад рідка фаза і тверда фаза, чітко розділені, що видимі неозброєним оком.

Використовуваний тут високомолекулярна ГК описує речовину ГК, що має молекулярну масу щонайменше від приблизно 1,0 мільйон Дальтон (м.м. $\geq 10^6$ Да або 1 МДа) до приблизно 4,0 МДа. Наприклад високомолекулярна ГК в композиції за даним винаходом може мати молекулярну масу приблизно 2,0 МДа. У ще одному прикладі високомолекулярна ГК може мати молекулярну масу приблизно 2,8 МДа.

Використовуваний тут 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 тут термін міра зв'язування відноситься до міжмолекулярних сполук, що зв'язують індивідуальні молекули полімеру ГК або мономірні ланцюги в довготривалу структуру, або як тут розкрито композицію наповнювача м'якої тканини. Крім того міра зв'язування для завдань даного опису додатково визначається як відсоток масової долі зв'язуючого агента до мономірних одиниць ГК в зв'язаному фрагменті композиції на основі ГК. Вона вимірюється масовою долею мономерів ГК відносно зв'язуючого агента (мономери Попов'язаний агент).

Використовуваний тут термін вільна ГК відноситься до індивідуальних молекул полімеру ГК, що не перехресно пов'язані або лише злегка перехресно пов'язані з (дуже маленька міра зв'язування) сильно зв'язаною (висока міра зв'язування) макромолекулярною структурою, що становить композицію наповнювача м'якої тканини. Вільна ГК як правило залишається розчинною у воді. Вільна ГК альтернативно може бути визначена як "не перехресно пов'язаний" або злегка перехресно пов'язаний компонент макромолекулярної структури, що становить композицію розкритого тут наповнювача м'якої тканини.

Використаний тут термін когезійний це здатність композиції на основі ГК зберігати свою форму і перешкоджати деформації. На когезійність серед інших чинників впливає доля молекулярної маси початково вільної ГК міри зв'язування, кількість залишкової вільної ГК після зв'язування 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 дермальних і субдермальних наповнювачів, на основі гіалуронових кислот (НА) і фармацевтично прийнятних солях ГК, наприклад гіалуронат натрію (NaHA). У одному з аспектів композиції на основі ГК, описані тут, включають терапевтично ефективну кількість щонайменше одного знеболюючого агента, наприклад лідокаїну. Композиції на основі ГК за даним винаходом, що включають щонайменше один знеболюючий агент, мають поліпшену стабільність в порівнянні із звичайними композиціями на основі ГК, що включають, наприклад лідокаїн, що піддається високим температурам і тискам, наприклад таким, що виникають під час способів стерилізації теплом і/або під тиском, наприклад автоклавування і/або наприклад під час зберігання при температурі довкілля впродовж тривалого періоду часу.

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

Використаний тут термін гіалуронова кислота (НА) може відноситися до будь-якої з її гіалуронатних солей, і включає гіалуронат натрію (NaHA), 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 приблизно 40 мг/мл. Наприклад концентрація ГК в деяких композиціях 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 кількість, ефективна для зменшення болю, який випробовують при ін'єкції композиції. Щонайменше один знеболюючий засіб для місцевого введення може бути вибраний з групи амбукаїну, амоланону, амілокаїну, беноксілату, бензокаїну, бетоксікаїну, біфенаміну, бупівакаїну, бутакаїну, бутамбену, бутанілікаїну, бутетаміну, бутоксікаїну, картікаїн хлорпрокаїну, кокаетилену, кокаїну, циклометикаїну, дибукаїну, диметісоквіну, диметоккаїну, диперодону, дициклоніду, екгонідину, екгоніну, етилхлориду, етидокаїну, бета-еукаїну, еупроцину, феналкоміну, формокаїну, гексилкаїну, гідрокситетракаїну, ізобутил пара-амінобензоату, лейцинокаїну мезилату, левоксадролу, лідокаїну, мепівакаїну, меприлкаїну, метабутоксікаїну, метилхлориду, миртекаїну, наепаїну, октакаїну, ортокаїну, оксетазаїну, паретоксікаїну, фенокаїну, фенолу, пиперокаїну, піридокаїну, полідоканолу, прамоксину, прилокаїну, прокаїну, пропаноккаїну, пропараккаїну, пропілокаїну, пропоксікаїну, псевдококаїну, пірокаїну ропивакаїну, саліцилового спирту, тетракаїну, толікаїну, тримекаїну, золаміну і їх солей. У одному з втілень щонайменше один знеболюючий агент є лідокаїном, такий як у формі лідокаїну HCl. Описані тут композиції можуть мати концентрацію лідокаїну від приблизно 0,1 % до приблизно 5 мас. % композиції, наприклад від приблизно 0,2 % до приблизно 1,0 мас. % композиції. У одному з втілень композиція має концентрацію лідокаїну приблизно 0,3 мас. % (мас/мас. %) композиції. Концентрація лідокаїну в описаній тут композиції може бути терапевтично ефективною, означаючи що концентрація підходить для забезпечення терапевтичної користі, не завдаючи пацієнтові шкоди.

У одному з аспектів винаходу запропонований спосіб одержання заснований на ГК композиції, що включає ефективну кількість лідокаїну, де спосіб охоплює композицію попередника, що додатково містить когезійні перехресно пов'язані на основі гелю ГК, до неї додають розчин, що містить лідокаїн, наприклад у формі лідокаїну HCl, і гомогенізують суміш з одержанням когезійної щонайменше частково пов'язаної композиції на основі ГК, що включає лідокаїн, що стабільна при автоклавуванні. Когезійний пов'язаний гель на основі ГК включає не більше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 % вільної або злегка пов'язаної речовини ГК за об'ємом, наприклад не більше ніж приблизно 5 % речовин вільної ГК.

У деяких втіленнях даного винаходу компонент композицій ГК за даним винаходом, далі "композиція попередника" є гідратований когезійний гель. Когезійний гель в порівнянні з не когезійним гелем краще здатний зберігати свою форму і протистояти деформації, наприклад після того, як його піддадуть зрушуючому зусиллю або іншим деформаціям. Автор даного винаходу виявив, що такі когезійні гелі у меншій мірі істотно деградують або стають не стабільними з часом, або схильними до зовнішніх впливів, таких як стерилізація, в порівнянні з некогезійними гелями.

Не бажаючи бути пов'язаними з будь-якою теорією, вважають, що висока когезійна здатність композиції попередника в деяких втіленнях винаходу діє таким чином, щоб частково або повністю попереджати або перешкоджати будь-якому руйнуванню або деградації пов'язаної композиції ГК при додаванні лідокаїну.

Вважають, що така деградація може в основному виникати оскільки множина, можливо найбільш пов'язаних гелів на основі ГК, зазвичай готують таким чином, що одержують гелі, які не досить когезійні для попередження такої деградації при додаванні лідокаїну. Виявили, що додавання лідокаїну до досить когезійних композицій 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 впродовж тривалого періоду часу, наприклад впродовж періоду часу щонайменше приблизно 6 місяців, приблизно 9 місяців, приблизно 12 місяців, або приблизно 36 місяців або більше наприклад при температурах довкілля, і навіть після того, як їх піддають процедурам стерилізації, наприклад автоклавуванню.

Несподівано виявили, що препарати пов'язаних композицій на основі ГК, що включають лідокаїн, можуть бути приготовані відповідно до винаходу з одержанням стабільних до стерилізації композицій ГК, лідокаїну що ін'єктується.

Тут додатково описаний спосіб одержання стабільних композицій на основі ГК, що містять ефективну кількість лідокаїну, шляхом одержання когезійної зв'язаної композиції на основі ГК попередника, додавання до композиції попередника хлоргідрату лідокаїну з утворенням суміші

гелю ГК/лідокаїн, і гомогенізації суміші з одержанням зв'язаної композиції на основі ГК, що стабільна до автоклавовання.

У деяких втіленнях композиція попередник є гелем, який включає менше ніж приблизно 1 % розчинної рідкої форми або вільної ГК. У інших втіленнях композиція попередник містить не більше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 % вільної ГК за об'ємом.

Композиція попередник може містити перший компонент, що включає відносно високо зв'язані частки ГК по суті в твердій фазі, і другий компонент, що містить вільну або відносно менш зв'язану ГК по суті в рідкій фазі, у якій диспергують відносно високо зв'язаних часток. Композиція може включати від приблизно 10 % до приблизно 20 % або більше вільної ГК за об'ємом.

У деяких втіленнях композиція попередник є когезійним гідратованим гелем на основі ГК. Такий "когезійний" гель загалом включає не більше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 % розчинної рідкої форми або вільної ГК за об'ємом. Такі когезійні гелі розглядаються в промисловості як монофазні, або по суті однофазні композиції, завдяки тому, що менше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 % композиції містить вільну ГК.

У інших втіленнях композиція попередник є відносно не когезійним гідратованим гелем на основі ГК. Такий "не когезійний" гель загалом включає більше ніж 10 %, наприклад більше ніж приблизно 15 %, наприклад більше ніж 20 % або більше вільною ГК.

У деяких втіленнях композиція попередник може містити перший компонент, що складається з відносно високої зв'язаної ГК по суті в твердій фазі, і другий компонент, що містить вільну або відносно менш зв'язану ГК по суті в рідкій фазі, в якій диспергує відносно високо зв'язаної ГК.

В деяких втіленнях композиції за даним винаходом мають природу часток і містять частки відносно високої зв'язаної ГК, що диспергує в середовищі з відносно менш зв'язаної ГК. У деяких втіленнях середній розмір таких часток зв'язаної ГК складає щонайменше приблизно 200 мкм або щонайменше приблизно 250 мкм. Такі композиції у вигляді часток як правило менш когезійні в порівнянні зі 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 приготована шляхом пресування маси відносно високо зв'язаного гелю на основі ГК через решето або сито з одержанням відносно високо зв'язаних часток ГК, що мають загалом однорідний розмір і форму. Ці частки потім змішують з речовиною носія, наприклад кількістю вільної ГК з одержанням гелю.

У деяких втіленнях запропонований спосіб одержання композиції на основі ГК, що включає ефективну кількість лідокаїну, де технологія містить композицію попередника, що по суті має нейтральний рН щонайменше частково пов'язаний гель на основі ГК приведення 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 регулювання рН і одержання композицій на основі гіалуронової включаючи лідокаїн, що стабільний до автоклавовання.

Ще в одному способі одержання стабільної композиції на основі ГК, що містить ефективну кількість лідокаїну загалом здійснюють стадії: одержання очищеного матеріалу NaHA, наприклад у формі волокон; гідратування матеріалу; і зв'язування гідратованого матеріалу з відповідним зв'язуючим агентом з утворенням зв'язаного гелю на основі ГК. У способі додатково здійснюють стадії нейтралізації і набрякання гелю, і додавання до гелю розчину, що містить лідокаїн переважно кислі солі хлоргідрату лідокаїну, з утворенням гелю ГК/лідокаїн. Додатково в способі здійснюють гомогенізацію гелю ГК/лідокаїн і упаковку гомогенізованого гелю ГК/лідокаїн, наприклад в шприц для диспенсування. Шприци потім стерилізують шляхом автоклавовання при ефективній температурі і тиску. Відповідно до опису даного винаходу упаковані і стерилізовані когезійні гелі NaHA/лідокаїн демонструють посилену стабільність в порівнянні із композиціями на основі ГК, що включають лідокаїн, які готують з використанням звичайних способів.

Вважають що продукти і композиції за даним винаходом є стерильними при дії температур щонайменше від приблизно 120 °C до приблизно 130 °C і/або тисків щонайменше від приблизно 12 фунтів на квадратний дюйм (ф./кв.дюйм) до приблизно 20 ф./кв.дюйм під час автоклавовання впродовж періоду щонайменше приблизно від 1 хвилини до приблизно 15 хвилин.

Продукти і композиції за даним винаходом також залишаються стабільними при зберіганні впродовж тривалих періодів часу при кімнатній температурі. Переважно композиції за даним винаходом залишаються стабільними впродовж періоду щонайменше приблизно двох місяців, або щонайменше приблизно шести місяців, або щонайменше приблизно 9 місяців, або щонайменше приблизно 12 місяців чи 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/або суміші. У переважному втіленні речовина ГК містить волокна або порошок NaHA, і ще переважніше, NaHA з бактерійного джерела. У деяких аспектах опису даного винаходу речовина ГК може бути отримана з тварини. Речовина ГК може бути комбінацією неочищених речовин, включаючих ГК і щонайменше один інший полісахарид, наприклад глікозаміноглікан (GAG).

В деяких втіленнях речовина ГК в композиції майже повністю містить або складається з високомолекулярної ГК. Тобто, майже 100 % речовини ГК в композиції за даним винаходом може представляти собою високомолекулярну ГК, як визначено вище. В 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./мас.>2), де високомолекулярна ГК має молекулярну масу більше 1,0 МДа.

Фахівцям в цій області техніки зрозуміло, що вибір високо- і низькомолекулярної речовини ГК і їх відносні відсотки або стосунки 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 до кінцевого продукту на основі ГК. 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 тут шляхом посилання.

Гелі засновані на 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 безводних 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/або 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 зв'язуванням.

У одному з аспектів даного опису чисті безводні волокна ГК гідратують в лужному розчині з одержанням вільного лужного NaHA гелю. Будь-який відповідний лужний розчин може бути використаний для гідратування NaHA 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, NaOH. В результаті виходить, що лужний гель має рН більше 7,5 рН, що виходить в результаті лужного гелю може складати більше ніж 9, або більше ніж 10, або більше ніж 12, або більше ніж 13.

Наступна стадія в способі одержання включає стадію зв'язування гідратованого лужного гелю NaHA з відповідним перехресним зв'язуючим агентом. Перехресний зв'язуючий агент може бути будь-який агент, який, як відомо підходить для зв'язування полісахаридів, і їх похідних за допомогою їх гідроксильних груп. Відповідні перехресні зв'язуючі агенти включають 1,4-бутандіолдигліцидильний ефір (або 1,4-біс(2,3-епоксипропокси). Бутан або 1,4-бісгліцидилоксибутан 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 зв'язуючого агента або зв'язуючого агента, що відрізняється, не виключається з об'єму даного опису. У одному з аспектів даного опису описані тут гелі ГК, перехресні пов'язані з використанням БДДЕ.

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

Міра зв'язування для завдань даного опису визначається як відсоток масового відношення зв'язуючого агента до ГК-мономерним одиницям в зв'язаному фрагменті композиції на основі ГК. Її вимірюють за масовим відношенням мономерів ГК до зв'язуючого агента (мономери ГК:зв'язуючий агент).

Міра зв'язування в компоненті ГК композицій за даним винаходом складає щонайменше приблизно 2 % і до приблизно 20 %.

У інших втіленнях міра зв'язування складає більше ніж 5 %, наприклад від приблизно 6 % до приблизно 8 %.

5 У деяких втіленнях міра зв'язування складає від приблизно 4 % до приблизно 12 %. У деяких втіленнях міра зв'язування складає менше ніж приблизно 6 %, наприклад менше ніж приблизно 5 %.

10 У деяких втіленнях компонент ГК здатний абсорбуватися щонайменше приблизно одноразово його масі у воді. При нейтралізації і набряканні зв'язаний компонент ГК і вода, абсорбована зв'язаним компонентом ГК знаходяться в масовому відношенні приблизно 1:1. Що утворюються в результаті гідратовані гелі на основі ГК мають властивості, що полягають в тому, що вони висококогезійні.

15 Гелі на основі ГК відповідно до деяких втілень винаходу можуть володіти достатньою когезійністю, таким чином, що гелі не зазнаватимуть значного фазового розподіл після центрифугування гелю при 2000 про./мін впродовж 5 хвилин. У ще одному втіленні гелі мають властивість, що полягає в тому, що вони здатні абсорбувати воду щонайменше одноразово їх масі і володіють достатньою когезійністю, такий що після набрякання у воді при масовому відношенні гелю/вода приблизно 1:1 гелі зберігають свою цілісність, наприклад будучи схильними до центрифугування.

20 Гідратовані пов'язані гелі ГК можуть набрякати з одержанням бажаної когезійності. Ця стадія може бути здійснена шляхом нейтралізації зв'язаного 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.

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

30 Когезійні по суті однофазні гелі зараз очищають за допомогою звичайних способів, таких як діаліз або спиртове осадження для виділення зв'язаної речовини для стабілізації pH речовини і для видалення будь-якого зв'язуючого агента, що не прореагував. Додаткова кількість води або злегка лужного водного розчину може бути додана для приведення концентрації NaHA в композиції до бажаного рівня pH очищених, по суті pH-нейтральних зв'язаних гелів ГК переважно доводять для того, щоб гель став злегка лужним, так, щоб гелі мали pH більше ніж 35 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, NaHCO_3 або LiOH або будь-якої іншої лужної молекули, розчину і/або буферної композиції відомої фахівцям в цій області техніки.

40 Ефективна кількість лідокаїну, такого як лідокаїн HCl, потім додають до очищених когезійних гелів NaHA. Наприклад в деяких втіленнях лідокаїн HCl одержують в порошкоподібній формі, яку солюбілізують з використанням води для ін'єкції (WFI). Гелі зберігають нейтральними за допомогою буфера або шляхом приведення pH за допомогою відділеної NaOH для того, щоб кінцева композиція ГК/лідокаїн мала бажаний по суті нейтральний pH. Переважно, кінцеві композиції на основі ГК наповнювача, що включають лідокаїн, мають концентрацію лідокаїну від 45 щонайменше приблизно 0,1 % до приблизно 5 %, наприклад приблизно 2 мас. % композиції, або в ще одному прикладі приблизно 0,3 %.

Після додавання лідокаїну HCl, або альтернативно, під час додавання лідокаїн HCl, гелі або композиції ГК/лідокаїн гомогенізують для одержання високоомогенних когезійних гелів ГК/лідокаїн, що мають бажану цілісність і стабільність. Переважно на стадії гомогенізації 50 здійснюють змішування, перемішування або подрібнення гелів з контрольованою силою зрушення з одержанням по суті гомогенних сумішей.

Описані тут композиції ГК/лідокаїн демонструють в'язкість, яка залежить від властивостей композиції і присутності щонайменше одного знеболуючого агента. В'язкість композиції 55 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 чи 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 в відповідно до даного винаходу, включають будь-який шприц, відомий в області техніки, який 60 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 дисметром шприца, який грає ключову роль для сили виштовхування, необхідної для ін'єкції тих, що мають високу в'язкість композицій, що заповнюють шкіру.

5 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/лідокан з шприца, залежать від калібру голки. Калібри зазвичай голок, що використовують 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.

10 Сили виштовхування, що демонструються описаними тут композиціями ГК/лідокан, 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/лідокан. Хоча певні сили виштовхування можуть бути досягнуті з використанням композицій ГК/лідокан, 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/лідокан за даним винаходом 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 наприклад при швидкості виштовхування приблизно 12,5 мм/хв. Використовувана тут стерилізація включає будь-який спосіб, який, як відомо в області техніки, ефективно вбиває або усуває заразні агенти, переважно по суті не змінюючи деградацію композицій ГК/лідокан.

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, використаний в деяких втіленнях в залежності від температури, використовуваної 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 заразні агенти. Переважно етиленоксид використовують як стерилізуючий газ і, як відомо в області техніки корисний в стерилізації медичних пристроїв і продуктів.

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

Крім того описані в ще одному втіленні способи виготовлення композицій на основі ГК, загалом при яких здійснюють стадії одержання зв'язаного гелю на основі ГК без знеболюючого засобу (далі іноді гелю-попередника) регулювання рН гелю-попередника з одержанням гелю, рН, що має, від приблизно 7,2 до 8,0, і додавання відповідної кількості лідокану або іншого знеболюючого агента до гелю з регулюванням рН з одержанням композиції на основі ГК, яка включає знеболюючий агент. У одному з втілень гелю-попередник є високо когезійним по суті однофазовим гелем, що містить не більше ніж від приблизно 1 % до приблизно 10 % вільної ГК за об'ємом наприклад не більше ніж приблизно 10 % вільної ГК за об'ємом. У ще одному втіленні гелем попередником є відносно менш когезійний гель, що містить щонайменше від 55 10 % до приблизно 20 % або більше вільної ГК за об'ємом.

Приклад 1

Спосіб тестування когезійності гелю

Наступні тести можуть бути здійснені для доказу або якісної оцінки когезійності композиції на основі гелю ГК для завдань тільки прикладу, а не для обмеження яким-небудь шляхом даного винаходу.

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 течію приблизно 1 годину з одержанням гомогенної суміші. Потім гомогенізовану суміш центрифугують впродовж 5 хв при 2000 про./хв для видалення повітряних бульбашок і для того, щоб забезпечити декантцію 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 хв 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, що 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 лідокаїном

Волокна або порошок NaHA гідратуються в лужному розчині, наприклад водному розчині, NaOH. Суміш перемішують при температурі доквілля, приблизно 23 °C, з освітленням по суті гомогенного лужного гелю ГК.

Зв'язуючий 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 (безводий стан) на початку процесу перед гідратацією. Реакція зв'язування потім починає протікати відносно повільно при температурі доквілля, забезпечуючи ще більше хорошу гомогенність і ефективність зв'язування.

Спосіб зв'язування полімерів у безводному стані з використанням поліфункціонального зв'язуючого агента, такого як БДДЕ, описано, наприклад Piron et al., патент США № 6921819, який включений тут шляхом посилання начебто він був частиною даного опису.

Суміш зв'язаного гелю ГК, що утворюється в результаті, потім нагрівають при приблизно 50 °C в течію приблизно 2,5 години. Матеріал є високо зв'язаним гелем НА/БДДЕ (аспект = твердий гель). Цей зв'язаний 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 (WFI), двозаміщений фосфорнокислий натрій і монозаміщений фосфорнокислий натрій. Після нейтралізації і набрякання пов'язаний компонент ГК і вода абсорбована пов'язаним 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 протягом декількох днів з регулярними замінами вани для видалення зв'язуючого агента, що не прореагував, для стабілізації рН, близького 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 хлоридрат (лідокаїн HCl) в порошковій формі спочатку солюбілізують в WFI і фільтрують через фільтр 0,2 мкм. Відділений 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/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. Композиція, що виходить в результаті, є когезійною. Якщо бажано, то підходяща 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 зв'язаного гелю ГК/лідокаїн (наприклад при приблизно 5 % мас/мас). Гель, що утворюється в результаті, потім заповнюють в готові до заповнення стерильні шприци і автоклавують при достатніх температурах і тисках для стерилізації в течії щонайменше приблизно 1 хвилини. Після автоклавовування 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 продукти 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 глибшеприведеній 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). Інші дані реологій збирали з використанням тестової колонки Versa test Column з динамометром MECMESIN® AGF 100 N (Mecmesin Limited, West Sussex, United Kingdom) з використанням програмного забезпечення Emperor реометра TERMO FISHER SCIENTIFIC® Rheometer RS600 (Thermo Fisher Scientific, Inc. Corp., Waltham, MA).

Таблиця 1

	Композиція ГК/лідокаїн
Зовнішній вигляд	Гомогенний прозорий гель
pH	7,2
Сили виштовхування (Н)	10,8 Н
Склад NaHA	23,7 мг/г
Стерильність	Стерильна ($SAL \leq 10^{-6}$)
Осмолярність	321 Мосмоль/кг
Склад лідокаїну (%)	0,29 %
Склад 2,6-диметиланіліну	Доводять

Для забезпечення того, щоб специфікації продукту підтримувалися впродовж терміну придатності композиції, провели 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 тут винаходу.

Таблиця 2

Тест	Композиція НА/лідокаїн		
	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 (Н)	11,9	11,1	11,9
Концентрація NaHA (мг/г)	23,8	23,1	24,2
Стерильність	Відповідність	Відповідність	Відповідність
Осмолярність (мОсм/кг)	349	329	342
Склад лідокаїну (%)	0,29	0,29	0,29
Склад 2,6-диметиланіліну	Відповідність	Відповідність	Відповідність

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

Приклад 4

Стабільність наповнювачів м'яких тканин

Для тестування готували наступні стерилізовані композиції ГК (Зразки 1-6)

Зразок 1 є сумішшю вільної ГК 13,5 мг/г з гідроксилпропілметилцелюлозою (HPMC) 5,5 мг/г.

Зразок 2 містить 5,5-6,5 мг/мл високомолекулярної ГК (приблизно 4-6 МДа) і міра еластичності (G1) приблизно 200.

Зразок 3 є не представленим у продажу гелем, приготованим з окремих часток гелю, змішаних з вільною ГК (80/20, мас/мас). Частки ГК (80 %) одержують шляхом руйнування "твердого" міцно зв'язаного гелю ГК. Частки мають різні форми і розміри (від декількох мікрон до декількох мм).

Зразок 4 є когезійною перехресною пов'язаною композицією ГК. Зразок 4 має концентрацію ГК приблизно 18 мг/мл, менше ніж 6 % зв'язування G' приблизно 60 і відношення високомолекулярною до низькомолекулярної ГК від приблизно 95 % до приблизно 5 %, до приблизно 100 % високомолекулярної ГК.

Зразок 5 є когезійною зв'язаною композицією ГК. Зразок 5 має концентрацію ГК приблизно 24 мг/мл, приблизно 6 % зв'язування G' приблизно 170 і відношення високомолекулярної до низькомолекулярної ГК від приблизно 95 % до 5 % до приблизно 100 % високомолекулярною ГК.

Зразок 6 є когезійною пов'язаною композицією ГК. Зразок 6 має концентрацію ГК приблизно 20 мг/мл, приблизно 5 % зв'язування, G' приблизно 450 і відношення високомолекулярної до низькомолекулярній НА від приблизно 10 % до 90 %.

Кожен із зразків 1-6 готували таким чином:

Тест 1: Приблизно 20 г кожного із Зразків 1-6 індивідуально змішували з розчином лідокаїну хлорідату і гомогенізували. У цьому тесті під час додавання лідокаїну хлорідату, рН гелю зразка є по суті нейтральним і не приведеним, наприклад шляхом додавання розчину гідроксиду натрію. Кожного із Зразків заповнювали в шприци і автоклавували.

Тест 2: Приблизно 20 г кожного із Зразків 1-6 індивідуально змішували з розчином лідокаїну хлорідату, і рН доводили до 7,2 з використанням розчину NaOH, як описано в Прикладі 2 вище. Кожного із Зразків заповнювали в шприци і автоклавували.

Тест 3: Приблизно 20 г кожного із Зразків 1-6 змішували з еквівалентною кількістю WFI, зважаючи на ефект розведення. Лідокаїн не додавали. Кожен із Зразків потім заповнювали в шприци і автоклавували.

Результати: Для кожного із Зразків в Тестах 1-3 здійснювали виміри реологій з використанням устаткування для вимірів реологій, описаного в Прикладі 3. Результати загалом продемонстровані графічно на Фіг. 1-8. Визначення символів і одиниць в Таблиці загалом застосовуються відносно Фіг. 1-8.

Таблиця 3

Символ	Назва	Одиниці	Опис
G'	Модуль пружності	Па	Кількісно визначає поведінку за типом твердої речовини або резистентності до тривалої деформації
G''	Модуль в'язкості	Па	Кількісно визначає поведінку за типом рідини або резистентності до текучості.
(G''/G')	Тангенс дельта		Відношення (G''/G') модуля в'язкості до модуля пружності і корисно для кількісного визначення степеня еластичності. Значення менше 1 означає, що рідина більш еластична, навпаки значення вище 1 означає, що рідина більш в'язка.

В якості загального принципу стабільний Зразок, що включає лідокаїн, отриманий відповідно до Тесту 1 або 2, може демонструвати в'язкість, будучи схильними до зрушення в діапазоні частот, близьких до в'язкості для Зразків, одержаних відповідно до Тесту 3, які не містять лідокаїн.

Виявили, що жоден із Зразків 1 і 2 з лідокаїном не є стабільним до автоклавування і в результаті руйнується і стає по суті менш в'язким в Тесті 1 і Тесті 2. Фіг 1 і 2 зокрема ілюструють, що Зразки 1 і 2 мають зменшену в'язкість і отже менш стабільні до зрушення, коли продукт готували з лідокаїном в порівнянні з продуктом без лідокаїну, навіть коли Зразок приготований відповідно до Тесту 2, в якому здійснювали регулювання рН.

Виявили, що Зразок 3 є стабільним до автоклавування в Тесті 2, але не стабільний в Тесті 1, і виявлено, що Зразки 4 і 5 стабільні до автоклавування тільки в Тесті 2. Фіг. 3, 4 і 5 ілюструють те, що Зразки 3, 4 і 5 стабільні при приготуванні з лідокаїном і без регулювання рН, але не

стабільні, коли додавали лідокаїн і рН доводили відповідним чином. Фіг. 6 ілюструє, що Зразок 5, приготований з лідокаїном і контролем рН має властивості в'язкості і еластичності (G'/G'') близькими до Зразка 5, приготованому без лідокаїну. Коли Зразок 5 готували з лідокаїном і без регулювання рН, тоді властивості в'язкості і еластичності мінялися.

Виявили, що Зразок 6 стабільний до автоклавування в Тесті 1 і Тесті 2. Фіг. 7 ілюструє, що Зразок 6, незалежно від того, як отриманий, має близьку в'язкість і отже мале порівняння зрушення між протоколами одержання. Фіг. 8 додатково ілюструє, що Зразок 6 зберігає близькі властивості в'язкості і еластичності незалежно від того, як він був отриманий.

Приклад 5

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 за допомогою УФ методу. Звичайно концентрацію у ванні для діалізу відповідала теоретичній концентрації лідокаїну, що вказувало на вільне вивільнення лідокаїну з гелю.

У Таблиці 3 проілюстрована концентрація лідокаїну в % (мас/мас), коригування значення і визначення % вивільненого лідокаїну. Додатково, Фіг. 9 графічно ілюструє результати, вказані в нижче приведеній 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 графічні дані свідчать про те, що лідокаїн вільно вивільняється з гелю.

Таблиця 3

	MMA3056	MMA4031-EC6	MMA4031-EC2	MMA4031-EC3	MMA4031-EC4	MMA4031-EC5	MMA4029-EC7
Час діалізу (г)	0 г	1 г 30 хв	5 г	7 г	23 г	48 г	72 г
[лідокаїн] (%)	0,29	0,20	0,16	0,15	0,08	0,07	0,07

Профіль концентрації лідокаїну в Зразку 5 Прикладу 4 (Фіг. 9) демонструє, що з часом вона досягає рівноваги, що відповідає вільному вивільненню лідокаїну. 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 можуть вдатися фахівці в даній 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 винаходу, 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 значимих 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 в тих, що відповідають їм, що тестують виміри.

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 ті, що охоплюють одиничне і множина. 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, начебто 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 чи приведених тут ілюстративних оборотів (наприклад "таких як") служить лише для більш хорошого освітлення винаходу і не накладає обмеження на заявлений іншим чином об'єм винаходу. Ніякі обороти в описі не слід розглядати як ті, що вказують на який-небудь не заявлений елемент, необхідний для практичної реалізації винаходу.

Розкриті тут 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/або патентоспроможності. Коли виникає будь-яке з таких включень або виключень, тоді опис по видимому містить модифіковану групу, таким чином задовольняючи письмовому опису усіх груп Markush, використовуваних у формулі винаходу.

Тут 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, що читає попередній опис. 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 специфічно тут описано. 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 по контексту.

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

Розкриті тут специфічні втілення можуть бути додатково обмежені у формулі винаходу з використанням оборотів що "складається з" або/і що "по суті складається з". Коли використовується у формулі винаходу як заявлений або як доданий перехідний термін "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 ясно описані і дозволені тут.

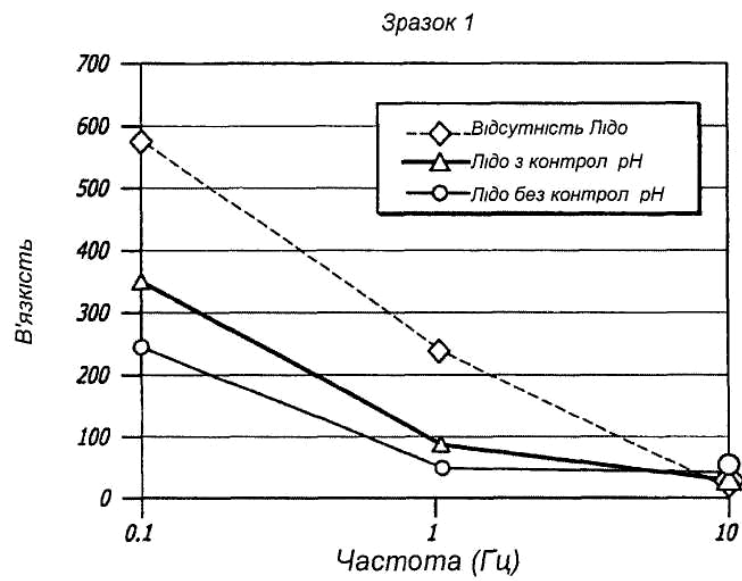
На завершення, повинно бути зрозуміло, що розкриті тут втілення винаходу є ілюстраціями принципів даного винаходу. Інші модифікації, які можуть бути використані, знаходяться в об'ємі винаходу. Таким чином, в якості прикладу але не обмеження, альтернативні конфігурації даного винаходу можуть бути використані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

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

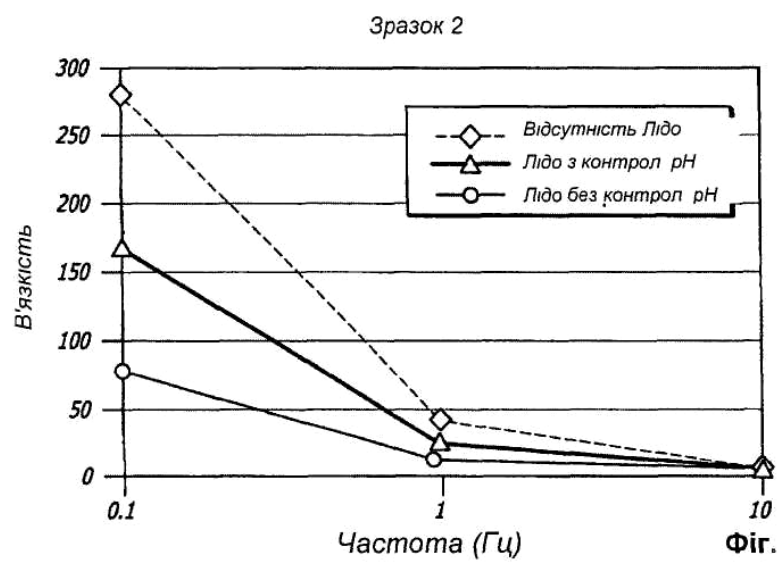
1. Композиція наповнювача м'яких тканин, що містить:
компонент гіалуронової кислоти (ГК), перехреснозшитий за допомогою перехреснозшиваючого агента, вибраного з групи, що складається з 1,4-бутандіолдигліцидильного ефіру (БДДЕ), 1,4-біс(2,3-епоксипропокс)бутану, 1,4-бісгліцидилоксибутану, 1,2-біс(2,3-епоксипропокс)етилена і 1-(2,3-епоксипропіл)-2,3-епоксициклогексану;
- і лідокаїн поєднаний зі вказаним перехреснозшитим компонентом ГК;
де лідокаїн вільно вивільняється *in vivo*; і де композиція стерильна.
2. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить когезійну композицію.
3. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК є гідратованим гелем.
4. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 3, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить не більше ніж від приблизно 1 % і до приблизно 10 % вільної ГК за обсягом.
5. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 4, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК містить не більше ніж приблизно 10 % вільної ГК за обсягом.

6. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сила виштовхування композиції є від приблизно 10 Н і до приблизно 13 Н при швидкості виштовхування приблизно 12,5 мм/хв.
7. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана композиція
5 має в'язкість від приблизно 5 Па*с до приблизно 450 Па*с, наприклад, виміряну при приблизно 5 Гц.
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. 5, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК має
10 степінь перехресного зшивання менше ніж приблизно 5 %.
10. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 5, яка **відрізняється** тим, що компонент ГК має степінь перехресного зшивання менше ніж приблизно 6 %.
11. Композиція наповнювача м'яких тканин за п. 1, яка **відрізняється** тим, що лідокаїн присутній у концентрації від між приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5,0 мас. % вказаної композиції.
12. Спосіб одержання композиції наповнювача м'якої тканини, при якому здійснюють стадії:
15 одержання компонента ГК 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-
20 епоксциклогексану або їх комбінацій;
діаліз (діалізування) компонента ГК протифосфатного буфера, за умови, що рН приблизно 7,2;
доведення рН вказаного компонента ГК від приблизно 7,2 до доведеного рН від приблизно 7,5 до приблизно 8; і
додавання лідокаїну HCl до вказаного компонента ГК, що має вказаний доведений рН від
25 приблизно 7,5 до приблизно 8 з одержанням вказаної композиції наповнювача м'яких тканин.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що композиція наповнювача м'яких тканин є когезійною.
14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що вказану композицію наповнювача м'яких тканин
30 стерилізують шляхом автоклавування з утворенням стерилізованої композиції наповнювача на основі ГК і де вказана стерилізована композиція стабільна при температурі оточуючого середовища протягом по меншій мірі 6 місяців.
15. Спосіб за п. 12, при якому додатково здійснюють стадії гомогенізації компонента ГК протягом або після стадії додавання вказаного розчину, що містить вказаний лідокаїн HCl.
16. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що на вказаній стадії гомогенізації вказану
35 композицію піддають змішуванню з контрольованим зусиллям зсуву.
17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що на вказаній стадії одержання компонента ГК здійснюють одержання сухої незшитої перехресної речовини NaГК і гідратування вказаної сухої незшитої перехресної речовини NaГК в лужному розчині з одержанням лужного незшитого перехресного гелю NaГК.
18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що вказаний лужний незв'язаний перехресний гель NaГК має рН більше ніж приблизно 8,0.
19. Спосіб за п. 18, який **відрізняється** тим, що вказаний лужний незв'язаний перехресний гель NaГК має рН більше ніж приблизно 10.
20. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що вказаний компонент ГК містить
45 високомолекулярний і низькомолекулярний компонент ГК.
21. Спосіб за п. 20, який **відрізняється** тим, що вказаний високомолекулярний компонент ГК має молекулярну масу щонайменше приблизно 1 мільйон ДА.
22. Когезійна композиція наповнювача м'яких тканин, що містить:
компонент гіалуронової кислоти (ГК) перехреснозшитий з 1,4-бутандіолдигліцидильним ефіром (БДДЕ), і
50 лідокаїн HCl поєднаний з перехреснозшитим компонентом ГК,
де вказана когезійна композиція наповнювача м'яких тканин має силу виштовхування від приблизно 10 Н до приблизно 13 Н і має в'язкість від приблизно 5 Па*с до приблизно 450 Па*с після стерилізації.
23. Спосіб одержання когезійної композиції наповнювача на основі ГК, що включає наступні
55 стадії:
здійснення стадії очищення сухої або неочищеної речовини ГК у вигляді безводних волокон або порошку ГК і гідратування чистих безводних волокон ГК в лужному розчині з одержанням вільного лужного гелю NaГК;

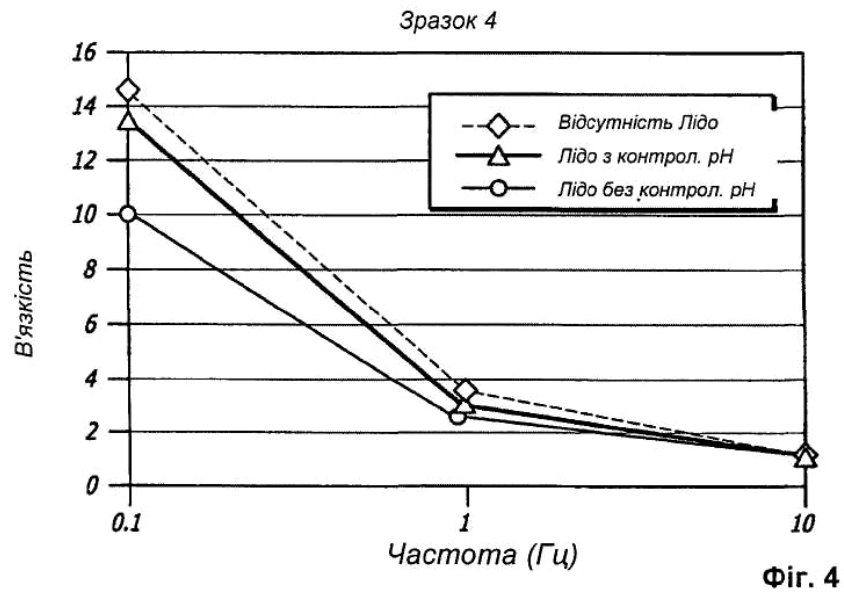
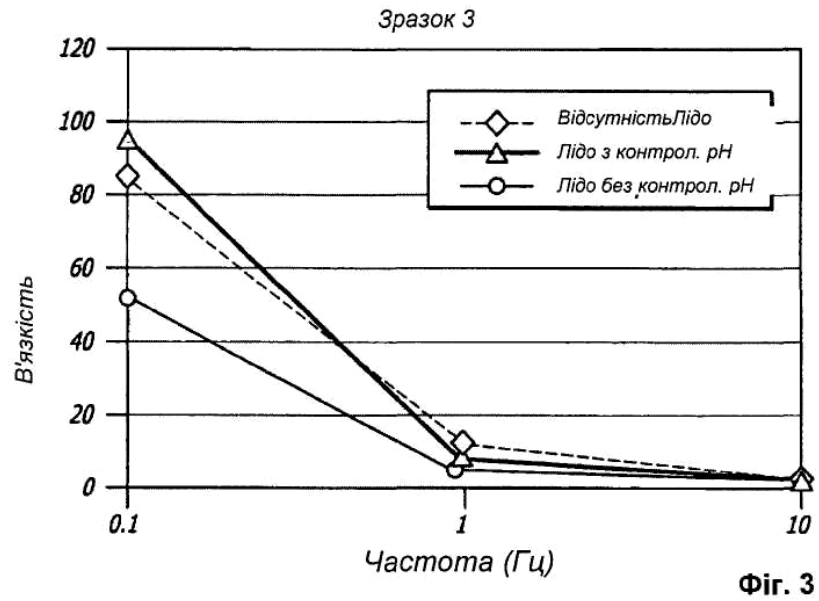
- перехресне зшивання вказаного вільного лужного гелю NaГК за допомогою БДДЕ для утворення перехреснозшитого лужної композиції ГК з рН більше приблизно 7,5; додавання розчину, що містить лідокаїн HCl до вказаного компонента ГК, що має вказаний доведений рН, приблизно більше 7,5 з одержанням вказаної когезійної композиції наповнювача на основі ГК;
- 5 гомогенізації вказаної композиції наповнювача на основі ГК, таким чином, з утворенням гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК; і стерилізації вказаної гомогенізованої композиції наповнювача на основі ГК, таким чином, з утворенням вказаної когезійної композиції наповнювача на основі ГК,
- 10 де вказана когезійна композиція наповнювача на основі ГК має силу виштовхування від приблизно 10 Н до приблизно 13 Н при швидкості виштовхування приблизно 12,5 мм/хв і має в'язкість від приблизно 5 Па*с до приблизно 450 Па*с, наприклад, виміряну при приблизно 5 Гц.
24. Спосіб одержання перехреснозшитого композиції гіалуронової кислоти (ГК) з додаванням лідокаїну, що включає:
- 15 одержання БДДЕ перехреснозшитого композиції ГК, що має рН 7,2 або нижче; підвищення рН композиції до принаймні 7,5; додавання лідокаїну до композиції; і стерилізацію композиції шляхом автоклавування композиції.
25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що рН збільшується від приблизно 7,5 до приблизно 8 перед додаванням лідокаїну до композиції.
- 20 26. Композиція, яка містить перехреснозшитую гіалуронову кислоту (ГК) у концентрації від приблизно 20 мг/мл до приблизно 30 мг/мл і лідокаїн у концентрації 0,1 мас. % до 5 мас. %, де композиція має рН більше приблизно 7,5.
27. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що рН становить приблизно від 7,5 до 8.
- 25 28. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що композиція стабільна до автоклавування.
29. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що композиція стабільна при 120 °С принаймні протягом 1 хвилини.
30. Композиція містить перехреснозшитую гіалуронову кислоту (ГК) у концентрації приблизно 22 мг/мл і лідокаїн у концентрації приблизно 0,2 мас. % до 1 мас. %, де композиція стабільна при зберіганні в умовах оточуючого середовища протягом принаймні 3 місяців.
- 30 31. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що композиція стабільна при зберіганні в умовах оточуючого середовища протягом принаймні 6 місяців.
32. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що композиція стабільна при зберіганні в умовах оточуючого середовища протягом принаймні 9 місяців.
- 35 33. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що концентрація лідокаїну є переважно постійною при зберіганні в умовах навколишнього середовища протягом принаймні 3 місяців.
34. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що концентрація КГ є переважно постійною при зберіганні в умовах навколишнього середовища протягом принаймні 3 місяців.
35. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що сила виштовхування є переважно постійною при зберіганні в умовах навколишнього середовища протягом принаймні 3 місяців.
- 40 36. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що композиція залишається переважно однорідним прозорим гелем при зберіганні в умовах навколишнього середовища протягом принаймні 3 місяців.
37. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що не відбувається істотне збільшення концентрації 2,6-диметиланіліну при зберіганні в умовах навколишнього середовища протягом принаймні 3 місяців.
- 45 38. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що лідокаїн вільно вивільняється *in vivo*.
39. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що лідокаїн переважно не зв'язаний з ГК.
40. Композиція за п. 30, яка **відрізняється** тим, що лідокаїн переважно не зв'язаний з ГК до такої міри, що при діалізі композиції проти води композиція має переважно однакову концентрацію лідокаїну, як і діалізана вода, протягом приблизно 1 години від початку діалізу.
- 50 41. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція має в'язкість, що переважно є однаковою, як і в іншому випадку однакової композиції, яка не є стерильною.
42. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що композиція має силу виштовхування, що є переважно постійною протягом принаймні 9 місяців.
- 55

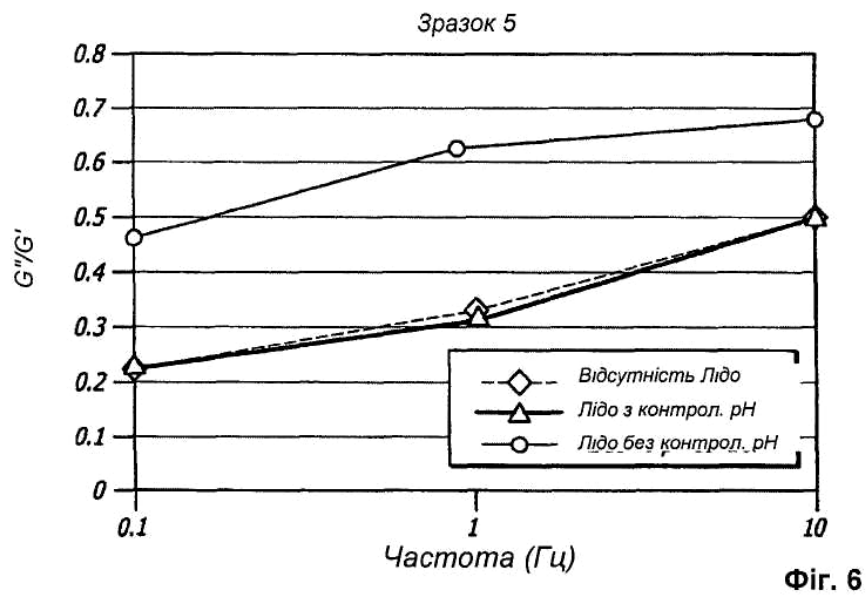
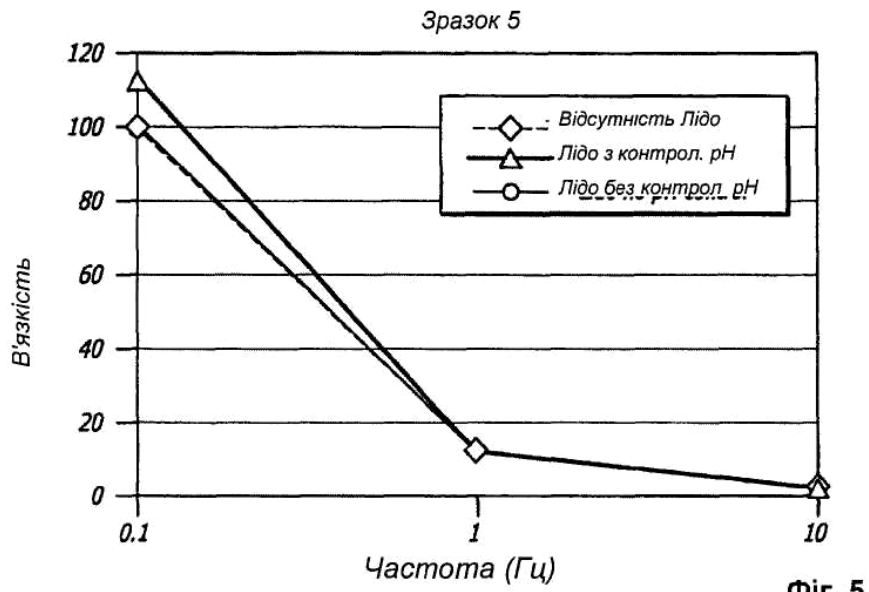


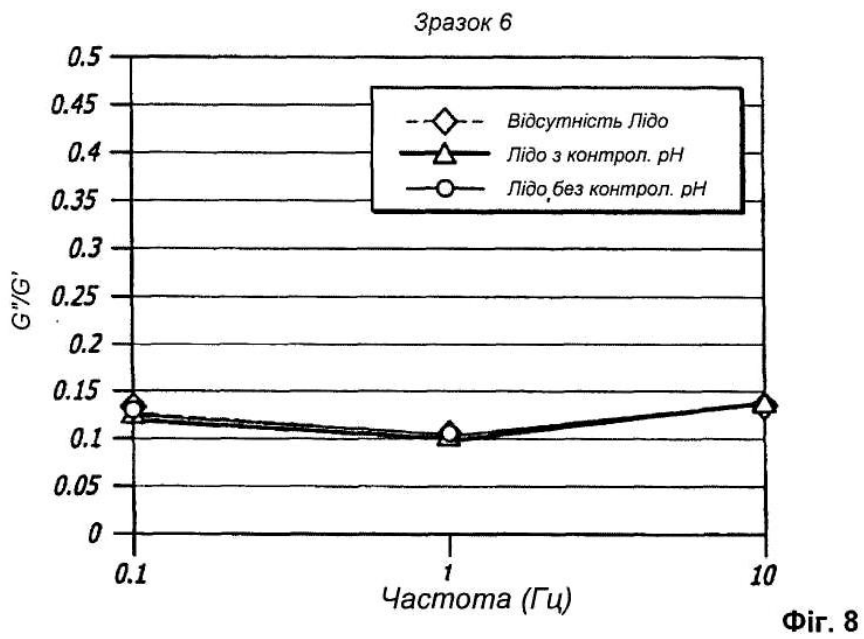
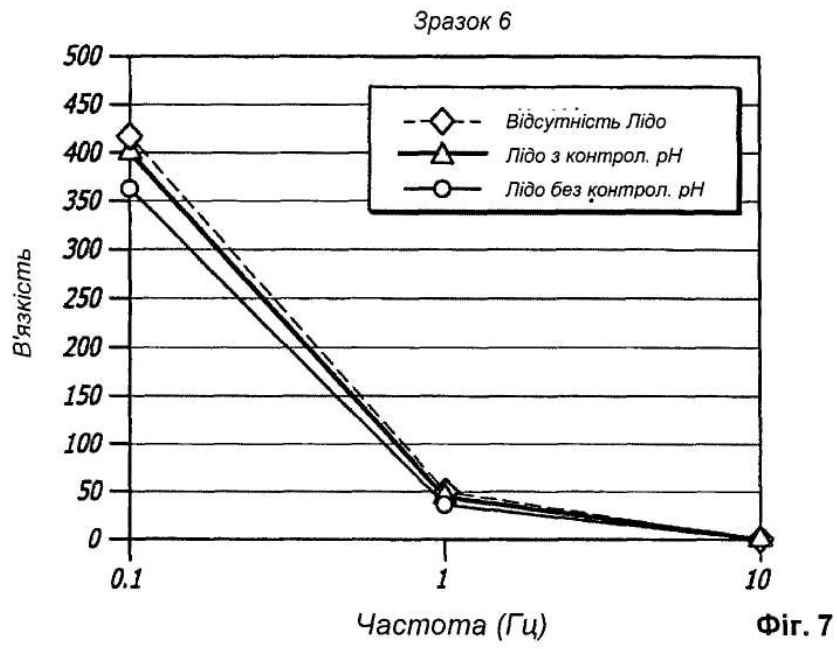
Фіг. 1



Фіг. 2







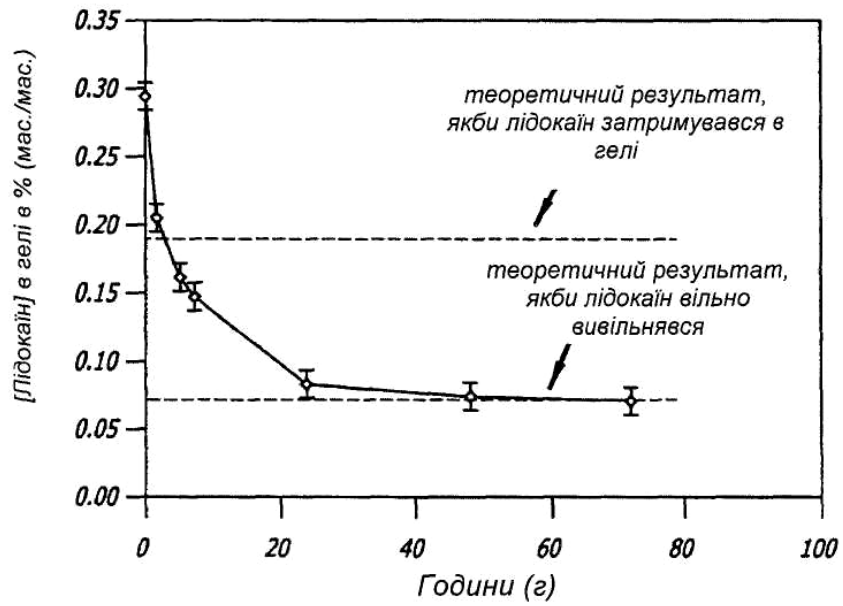


Fig. 9

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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