

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891754** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(22) Дата подачи заявки
2014.12.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/728* (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕПИВАКАИН

(31) **13/63505**

(32) **2013.12.23**

(33) **FR**

(62) **201691019; 2014.12.23**

(71) Заявитель:
ЛАБОРАТУАР ВИВАСИ (FR)

(72) Изобретатель:
Бон Бетам Жерми, Виталли Ги (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к стерилизованной водной композиции, включающей по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и, по меньшей мере, мепивакаин и, необязательно, одно или несколько дополнительных соединений, где соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] концентрацией мепивакаина [МЕРІ] - [НА]/[МЕРІ] - составляет не менее 0,1; [НА]/[МЕРІ] ≥ 0,1. Изобретение также относится к применению мепивакаина в качестве замены лидокаина в эквивалентном количестве для получения композиции гиалуроновой кислоты, включающей местный анестетик с реологическими свойствами после тепловой стерилизации, превосходящими реологические свойства той же композиции гиалуроновой кислоты, включающей лидокаин.

A1

201891754

201891754

A1

КОМПОЗИЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕПИВАКАИН

[0001] Изобретение относится к области биодegradируемых гелей и гидрогелей, используемых в качестве биоматериалов, и более конкретно - к областям медицины и эстетической медицины.

[0002] Среди медицинского применения примеры, которые следует упомянуть, включают инъекции для замещения дефицита биологических жидкостей, например, в суставах для замещения синовиальной жидкости, инъекцию после хирургического вмешательства для избежания перитонеальных спаек, периуретральные инъекции для лечения недержания и инъекции после хирургического вмешательства для коррекции пресбиопии.

[0003] Среди применения в эстетической медицине примеры, которые следует упомянуть, включают инъекции для заполнения морщин, мимических морщин и дефектов кожи или для увеличения объемов, например, губ, скул и т.д.

[0004] Во всем этом применении используемые гели и гидрогели должны иметь оптимизированные свойства в терминах устойчивости *in vivo*, реологии и вязкости для обеспечения хорошей инжецируемости, эти гидрогели инжецируют с использованием игл, которые должны быть настолько тонкими, насколько это возможно, для обеспечения точности движений специалиста и для минимизации послеинъекционных реакций.

[0005] Используемые гели и гидрогели основаны на полимерах, выбранных из полисахаридов, таких как гиалуроновая кислота, кератан, гепарин, целлюлоза и производные целлюлозы, альгиновая кислота, ксантан, каррагенан, хитозан, хондроитин и их биологически приемлемые соли.

[0006] Для улучшения этих гелей и/или гидрогелей и/или придания им конкретных свойств в них можно добавлять ряд конкретных добавок.

[0007] Одним из основных недостатков добавления добавок является потенциальная деградация реологических и/или вязкоупругих свойств конечных гелей или их стабильности напрямую в течение добавления, или в течение фаз стерилизации, или с течением времени, например, хранения.

[0008] В статье Michael H Gold (Clinical Interventions in Aging, 2007, 369-376) вкратце изложена история эволюции продуктов для заполнения кожи. Первые композиции, разработанные для этой цели, были на основе коллагена. Продукты Zyderm® (одобрен FDA в 1981 году) и Zyplast® (одобрен FDA 1985 году) были основаны на коллагене крупного рогатого скота. Впоследствии были разработаны два схожих продукта, но основанные на коллагене человека (CosmoDerm® и CosmoPlast®, одобренные FDA в 2003 году).

[0009] В конце 1980-х гг. Balazs разработал первую композицию для заполнения кожи на основе гиалуроновой кислоты. С тех пор сделаны улучшения для повышения стабильности композиций на основе гиалуроновой кислоты.

[00010] Как изложено в указанной выше статье Gold, композиции на основе коллагена содержали лидокаин для снижения боли, ассоциированной со способом инъекции. Однако, на первой стадии композиции на основе гиалуроновой кислоты не содержали какой-либо местный анестетик по причине проблем со стабильностью из-за добавок, как указано выше.

[00011] В последние годы предпринимаются попытки включения местного анестетика, в частности, лидокаина, в гели на основе гиалуроновой кислоты с одновременным обеспечением конкретного уровня стабильности. Puragen™ Plus, продаваемый Mentor Corporation, согласно статье Gold, является первой композицией для заполнения на основе гиалуроновой кислоты, содержащей лидокаин. В патентной заявке WO 2005/112888 на имя Mentor Corporation, опубликованной 1 декабря 2005 года, описывают способ получения инъецируемых гидрогелей, которые могут содержать лидокаин.

[00012] Исследователи в этой области подавали множество патентных заявок, относящихся к композициям, основанным на гиалуроновой кислоте и содержащим лидокаин.

[00013] В патентной заявке WO 2005/067994 на имя Anika Therapeutics, опубликованной 28 июля 2005 года, в примере 21 описывают композиции на основе частиц геля из перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты, содержащие лидокаин. Лидокаин является единственным примером местного анестетика.

[00014] В патентной заявке WO 2010/015901 на имя Allergan, опубликованной 11 февраля 2010 года, описывают инъецируемые композиции для заполнения кожи на основе гиалуроновой кислоты, содержащие лидокаин. В указанном документе приведены примеры лишь композиций на основе лидокаина.

[00015] В патентной заявке WO 2010/052430 на имя Anteis, опубликованной 14 мая 2010 года, описывают композиции на основе гиалуроновой кислоты, содержащие лидокаин и один или несколько полиолов.

[00016] В патентной заявке WO 2012/104419 на имя Q-MED AB, опубликованной 9 августа 2012 года, также описывают инъецируемые композиции для заполнения кожи на основе гиалуроновой кислоты, содержащие местный анестетик. В частности, приведены примеры композиций, содержащих лидокаин, бупивакаин ($pK_a=8,1$) и тетракаин ($pK_a=8,5$). Местными анестетиками, предпочтительными в изобретении, являются бупивакаин, лидокаин и ропивакаин ($pK_a=8,1$). Таким образом, не приведена или индивидуально не указана композиция, включающая местный анестетик, pK_a которого составляет менее pK_a лидокаина. Большинство примеров, описанных в патентной заявке WO 2012/104419, относятся к композициям, содержащим лидокаин.

[00017] В патентной заявке WO 2013/186493 описывают композиции гиалуроновой кислоты, включающие октасульфат сахарозы. Не приведен пример состава, содержащего местный анестетик, и во всех примерах проиллюстрированы композиции, подвергаемые конечной стерилизации посредством автоклавирования.

[00018] В патентной заявке FR 2979539 на имя Теохане описывают составы, содержащие местный анестетик и другие активные средства; в этом случае также описаны только композиции, содержащие лидокаин.

[00019] Патентная заявка CN 102805882 относится к композициям гиалуроновой кислоты, к которой непосредственно перед использованием добавляют местные анестетики, но не описывают примеры.

[00020] В патентной заявке WO 2013/186493 описывают композиции гиалуроновой кислоты, включающие производное витамина

С. Не приведены примеры состава, содержащего местный анестетик.

[00021] В патентной заявке KR 20140025117 описывают композиции на основе гиалуроновой кислоты, содержащие анестетики, и описывают лишь композиции, содержащие лидокаин.

[00022] В литературе упомянуты другие местные анестетики, но их примеры редки, и в настоящее время на рынке присутствуют исключительно продукты, содержащие лидокаин.

[00023] В патентной заявке EP 2581079 на имя Biopolymer GmbH & Co. KG описывают композиции на основе гиалуроновой кислоты и прилокаина, имеющие быстрый профиль высвобождения прилокаина.

[00024] Фактически, одним из улучшений, которые осталось достичь, является достижение наиболее быстрого возможного действия местных анестетиков.

[00025] Несмотря на весь существующий уровень техники, относящийся к композициям гиалуроновой кислоты, содержащим местный анестетик, почти все примеры из существующего уровня техники относятся к лидокаину, и в уровне техники нет примеров, относящихся к мепивакаину.

[00026] Среди потенциальных кандидатов существуют местные анестетики быстродействующего аминокамидного типа, эта группа состоит из лидокаина, этидокаина, мепивакаина, прилокаина и артикаина.

[00027] Задержка действия этих местных анестетиков зависит от их рКа, составляющей от 7,7 до 8,0. При физиологическом pH местным анестетиком, имеющим наименьшую задержку действия, является тот, рКа которого наиболее близка к 7,4, т.к. его жирорастворимой, неионизированной основной формой будет та, которая будет проникать через эпинефрий и мембрану нейрона, затем позволяя молекуле быстрее стать доступной для блокирования натриевых каналов. Среди возможных кандидатов из быстродействующего аминокамидного типа мепивакаин является местным анестетиком, имеющим наименьшую рКа в группе, т.к. его рКа составляет 7,7; таким образом, в теории мепивакаин обладает наименьшей задержкой действия в группе.

[00028] Однако, одним из рисков включения молекул этого

типа является их склонность к осаждению. Фактически, основная форма является жирорастворимой, и, таким образом, при их включении в водный гель, как правило, составляемый при рН, близком к физиологическому рН, т.е. 7,4, анестетик будет иметь высокую склонность к осаждению.

[00029] Осаждение местных анестетиков довольно трудно предвидеть. Как правило, рКа считают хорошим индикатором осаждения: чем ниже рКа, тем больше риск осаждения (при прочих равных условиях). Таким образом, мепивакаин, с учетом его рКа 7,7, является наихудшим кандидатом из группы местных анестетиков из быстродействующей аминоамидной группы с точки зрения рКа. По этой причине не вызывает сомнений, почему мепивакаин никогда не имел примеров на современном уровне техники. Фактически, даже в заявках, в которых исследовали возможности включения местных анестетиков, альтернативных лидокаину, например, патентной заявке WO 2012/104419 на имя Q-MED AB, мепивакаин упомянут, но приведены примеры лишь местных анестетиков, альтернативных лидокаину, имеющих более высокую рКа: бупивакаина (рКа 8,1), тетракаина (рКа 8,5). Наконец, прилокаин, представленный в патентной заявке EP 2581079 на имя Biopolymer GmbH & Co. KG, имеет рКа 7,9.

[00030] Фактически, крайне важно, чтобы в гелях, инъецируемых с помощью тонких игл в целях коррекции морщин, не происходило осаждение. Применение в эстетической медицине требует того, чтобы ничто не препятствовало инъекции во избежание плохого нанесения и, таким образом, дефектного заполнения. Кроме того, осадок будет вызывать те же эффекты, что и инородное тело, и, таким образом, будет приводить к риску воспаления. Кроме того, образование осадка будет снижать количество местного анестетика в растворе и, таким образом, будет снижать его биодоступность и, таким образом, его эффективность.

[00031] Несомненно, вследствие указанных выше недостатков, хотя он и указан среди местных анестетиков, которые можно включать в композиции на основе гиалуроновой кислоты, в частности, в патентных заявках WO 2010/015901 и WO 2012/104419,

не описаны примеры геля на основе гиалуроновой кислоты, содержащего мепивакаин.

[00032] В литературе представлена статья Cho et al., Pak. J. Pharm. Sci., 2001 Jan; 24(1): 87-93, в которой описывают исследования высвобождения мепивакаина из гелей гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC). Эти композиции составляют в гелевой форме для прямого нанесения на кожу и трансдермального введения. В указанной статье описывают, что повышение концентрации мепивакаина и повышение температуры повышают скорость высвобождения мепивакаина.

[00033] К настоящему времени не описан состав гиалуроновой кислоты, содержащий мепивакаин, несомненно, по причине потенциальных затруднений в составлении при физиологическом pH.

[00034] Неожиданно, автор настоящего изобретения показал, что включение мепивакаина в гели на основе гиалуроновой кислоты делает возможным, во-первых, получение композиций при pH, близком к физиологическому pH, без осаждения и несмотря на неблагоприятную рКа мепивакаина, и, во-вторых, что эти стерилизованные композиции имеют менее нарушенные реологические свойства при их стерилизации, чем композиции, содержащие другой местный анестетик из той же группы.

[00035] Кроме того, это сниженное нарушение эластического компонента G' при стерилизации наблюдали независимо от других возможных эксципиентов или дополнительных соединений, общепринято используемых в составлении гелей для заполнения.

[00036] Также неожиданно, что добавление мепивакаина делает возможным получение композиций в присутствии полиолов, систематически имеющих улучшенные реологические свойства по сравнению с композициями, не содержащими ни полиол, ни анестетик.

[00037] Таким образом, изобретение относится к стерилизованной водной композиции при pH, близком к физиологическому pH, содержащей по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и, по меньшей мере, мепивакаин, где соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет 0,1 или

более; $[HA] / [MEPI] \geq 0,1$.

[00038] Термин "гиалуроновая кислота" означает перекрестно-сшитую или не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту в отдельности или в виде смеси, необязательно, химически модифицированную посредством замещения в отдельности или в виде смеси, необязательно, в форме ее соли в отдельности или в виде смеси.

[00039] Термин "мепивакаин" означает мепивакаин или его соль в отдельности или в виде смеси.

[00040] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$: $[HA] / [MEPI]$ составляет от 0,1 до 50, $0,1 \leq [HA] / [MEPI] \leq 50$.

[00041] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$: $[HA] / [MEPI]$ составляет от 0,5 до 40, $0,5 \leq [HA] / [MEPI] \leq 40$.

[00042] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$: $[HA] / [MEPI]$ составляет от 1 до 30, $1 \leq [HA] / [MEPI] \leq 30$.

[00043] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$: $[HA] / [MEPI]$ составляет от 2 до 20, $2 \leq [HA] / [MEPI] \leq 20$.

[00044] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$, $[HA] / [MEPI]$, составляет от $7/3$ до $26/3$, $7/3 \leq [HA] / [MEPI] \leq 26/3$.

[00045] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$, $[HA] / [MEPI]$, составляет от 2 до $20/3$, $2 \leq [HA] / [MEPI] \leq 20/3$.

[00046] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$, $[HA] / [MEPI]$ составляет от 2 до $10/3$,

$2 \leq [\text{HA}] / [\text{MEPI}] \leq 10/3$.

[00047] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 20.

[00048] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 26/3.

[00049] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 20/3.

[00050] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 10/3.

[00051] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 7/3.

[00052] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[\text{HA}] / [\text{MEPI}]$, составляет 2.

[00053] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[00054] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,05 мг/г до 45 мг/г общей массы указанной композиции.

[00055] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,1 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[00056] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,2 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[00057] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,5 мг/г до 20 мг/г общей массы указанной композиции.

[00058] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 15 мг/г общей массы

указанной композиции.

[00059] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[00060] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 6 мг/г общей массы указанной композиции.

[00061] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[00062] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 2 мг/г до 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[00063] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 6 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[00064] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 1 мг/г общей массы указанной композиции.

[00065] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 3 мг/г общей массы указанной композиции.

[00066] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 4 мг/г общей массы указанной композиции.

[00067] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[00068] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 6 мг/г общей массы указанной композиции.

[00069] В одном из вариантов осуществления концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[00070] В одном из вариантов осуществления мепивакаин выбран из группы, содержащей мепивакаин или его фармацевтически

приемлемую соль.

[00071] В одном из вариантов осуществления мепивакаин выбран из группы, состоящей из рацемического гидрохлорида мепивакаина, рацемического мепивакаина, гидрохлорида (R)-мепивакаина, гидрохлорида (S)-мепивакаина, (R)-мепивакаина и (S)-мепивакаина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00072] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является рацемическим гидрохлоридом мепивакаина.

[00073] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является гидрохлоридом (R)-мепивакаина.

[00074] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является гидрохлоридом (S)-мепивакаина.

[00075] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является рацемическим мепивакаином.

[00076] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является (R)-мепивакаином.

[00077] В одном из вариантов осуществления мепивакаин является (S)-мепивакаином.

[00078] В одном из вариантов осуществления концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 2 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[00079] В одном из вариантов осуществления концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 4 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[00080] В одном из вариантов осуществления концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 5 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[00081] В одном из вариантов осуществления концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 10 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[00082] В одном из вариантов осуществления концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет 20 мг/г общей массы указанной композиции.

[00083] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что общее содержание гиалуроновой кислоты составляет от 0,2% до 5% по

массе относительно общей массы указанной композиции.

[00084] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что общее содержание гиалуроновой кислоты составляет 1% по массе или более относительно общей массы указанной композиции.

[00085] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[00086] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[00087] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[00088] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну перекрестно-сшитую или не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, химически модифицированную посредством замещения, или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[00089] В одном из вариантов осуществления гиалуроновая кислота является двойной перекрестно-сшитой, как описано в патентной заявке WO 2000/046253 на имя Fermentech Medical Limited.

[00090] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит смесь перекрестно-сшитых и не-перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли.

[00091] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли.

[00092] В одном из вариантов осуществления смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли является однофазной смесью, такой как описано в патентной заявке WO 2009/071697 на имя автора настоящего изобретения.

[00093] В одном из вариантов осуществления смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли является смесью, получаемой посредством смешивания нескольких гиалуроновых кислот или их соли с разными молекулярными массами перед их перекрестной сшивкой, как описано в патентной заявке WO 2004/092222 на имя Cornéal Industrie.

[00094] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту или ее соль, замещенную группой, обеспечивающей липофильные или гидратирующие свойства, например, замещенные гиалуроновые кислоты, как описано в патентной заявке FR 2983483 на имя автора настоящего изобретения.

[00095] В одном из вариантов осуществления гиалуроновая кислота находится в форме натриевой соли или калиевой соли.

[00096] Термин Mw или "молекулярная масса" означает средневзвешенную молекулярную массу полимеров, измеряемую в дальтонах.

[00097] В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению отличается тем, что молекулярная масса Mw по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 0,01 МДа до 5 МДа.

[00098] В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению отличается тем, что молекулярная масса Mw по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 0,1 МДа до 3,5 МДа.

[00099] В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению отличается тем, что молекулярная масса Mw по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 1 МДа до 3 МДа.

[000100] В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению отличается тем, что молекулярная масса Mw по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты составляет 1 МДа.

[000101] В одном из вариантов осуществления композиция по изобретению отличается тем, что молекулярная масса Mw по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты составляет 3 МДа.

[000102] В настоящем изобретении степень перекрестной

сшивки X определяют как равную отношению:

$$X = \frac{\text{(Количество молей сшивающего средства, включенного в реакционную среду)}}{\text{(Количество молей дисахаридной единицы, включенной в реакционную среду)}}$$

[000103] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,001 до 0,5.

[000104] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,01 до 0,4.

[000105] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,1 до 0,3.

[000106] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,06.

[000107] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,07.

[000108] В одном из вариантов осуществления перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,12.

[000109] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению дополнительно содержит другой полисахарид.

[000110] В одном из вариантов осуществления этот другой полисахарид выбран из группы, состоящей из целлюлозы и ее производных и/или альгиновой кислоты или ее соли.

[000111] Водная композиция является стерилизованной, т.е. после ее получения ее подвергают этапу стерилизации, указанный этап стерилизации осуществляют с использованием высокой температуры, влажного тепла, гамма (γ)-излучения или пучка ускоренных электронов (пучка электронов).

[000112] В одном из вариантов осуществления этап стерилизации осуществляют посредством автоклавирования паром.

[000113] В одном из вариантов осуществления стерилизацию

посредством автоклавирования паром осуществляют при температуре от 121 до 134°C в течение времени, адаптированного для этой температуры.

[000114] Например, стерилизацию посредством автоклавирования паром осуществляют при температуре от 127 до 130°C в течение периода времени от 1 до 20 минут.

[000115] В одном из вариантов осуществления этап стерилизации осуществляют посредством облучения гамма (γ)-излучением.

[000116] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один антиоксидант.

[000117] Таким образом, изобретение также относится к стерилизованной водной композиции, содержащей по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту, по меньшей мере, мепивакаин и по меньшей мере один антиоксидант, где соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ]: $[НА] / [МЕРІ]$ составляет более 0,1; $0,1 \leq [НА] / [МЕРІ]$.

[000118] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что по меньшей мере один антиоксидант выбран из полиолов.

[000119] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиолы выбраны из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, ксилита, маннита, эритрита, мальтита и лактитола в отдельности или в виде смеси.

[000120] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиолы выбраны из группы, состоящей из маннита, сорбита, мальтита и глицерина в отдельности или в виде смеси.

[000121] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиолы выбраны из группы, состоящей из маннита и сорбита в отдельности или в виде смеси.

[000122] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом.

[000123] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом.

[000124] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом.

[000125] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином.

[000126] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что антиоксидант является смесью маннита и сорбита.

[000127] В основном, маннит и, аналогично, сорбит в отдельности или в виде смеси:

- делают возможной хорошую устойчивость к деградации при стерилизации паром;
- имеют высокую антиоксидантную активность;
- легко растворяются в композициях гиалуроновой кислоты.

[000128] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000129] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000130] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000131] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000132] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 20 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000133] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000134] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание полиола составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000135] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000136] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000137] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000138] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000139] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000140] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000141] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000142] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000143] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000144] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000145] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000146] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000147] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000148] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000149] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000150] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000151] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000152] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000153] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000154] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000155] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000156] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000157] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000158] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом.

[000159] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол

является глицерином, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000160] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что мепивакаин свободно высвобождается *in vivo*.

[000161] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное соединение.

[000162] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 0,1 до 100 мг/г общей массы указанной композиции.

[000163] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 1 до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[000164] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение является диметилсульфоном, далее обозначаемым в настоящем описании как DMS.

[000165] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение является водорастворимой солью октасульфата сахарозы, далее обозначаемой в настоящем описании как SOS.

[000166] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение является производным витамина С.

[000167] В одном из вариантов осуществления производное витамина С является аскорбилфосфатной солью магния, далее обозначаемой в настоящем описании как MAP.

[000168] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение принадлежит к семейству катехоламинов.

[000169] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение, принадлежащее к семейству катехоламинов, является эпинефрином.

[000170] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 0,01% до 10% по массе относительно общей массы указанной композиции.

[000171] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 0,1% до 5% по массе относительно общей массы указанной композиции.

[000172] В одном из вариантов осуществления общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,01 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000173] В одном из вариантов осуществления общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,1 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000174] В одном из вариантов осуществления общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,1 мг/г до 1 мг/г общей массы указанной композиции.

[000175] В одном из вариантов осуществления дополнительное соединение является диметилсульфоном, и его содержание составляет от 1 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000176] В одном из вариантов осуществления дополнительное соединение является водорастворимой солью октасульфата сахарозы, и его содержание составляет от 1 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000177] В одном из вариантов осуществления дополнительное соединение является аскорбилфосфатной солью магния, и его содержание составляет от 0,3 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000178] Изобретение также относится к способу производства стерилизованной водной композиции по изобретению.

[000179] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он включает, по меньшей мере:

- этап гидратации в буферном растворе при pH, близком к

физиологическому рН, по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты или ее соли в отдельности или в виде смеси для получения гидрогеля,

- этап включения мепивакаина в виде водного раствора в гидрогеле, полученном на предшествующем этапе,

- этап гомогенизации и

- этап стерилизации.

[000180] В одном из вариантов осуществления гиалуроновая кислота находится в форме волокон.

[000181] В одном из вариантов осуществления гиалуроновая кислота находится в форме хлопьев.

[000182] В одном из вариантов осуществления буферный раствор является водным фосфатным буферным раствором.

[000183] В одном из вариантов осуществления рН раствора мепивакаина доводят до значения от 6,5 до 7 перед его включением в гель и/или гидрогель.

[000184] В одном из вариантов осуществления раствор мепивакаина включают в гель способом, описываемым в патентной заявке Франции 13/52971 на имя автора настоящего изобретения.

[000185] В одном из вариантов осуществления рН геля и/или гидрогеля доводят до значения от 7,7 до 8 перед включением раствора мепивакаина, рН которого не скорректирован.

[000186] В одном из вариантов осуществления раствор мепивакаина включают в гель способом, описываемым в патентной заявке WO 2010/015901 на имя Allergan.

[000187] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап гидратации осуществляют при комнатной температуре.

[000188] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап гомогенизации осуществляют при комнатной температуре.

[000189] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап упаковки гомогенизированной смеси в шприцы.

[000190] В одном из вариантов осуществления способ по

изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап упаковки гомогенизированной смеси во флаконы с однократными дозами.

[000191] В одном из вариантов осуществления способ отличается тем, что он включает по меньшей мере один этап стерилизации.

[000192] В одном из вариантов осуществления указанный этап стерилизации осуществляют после этапа упаковки.

[000193] В одном из вариантов осуществления указанный этап стерилизации осуществляют с использованием высокой температуры, влажного тепла, гамма (γ)-излучения или пучка ускоренных электронов (пучка электронов).

[000194] В одном из вариантов осуществления этап стерилизации осуществляют после упаковки посредством автоклавирования паром.

[000195] В одном из вариантов осуществления этап стерилизации осуществляют после упаковки посредством облучения гамма (γ)-излучением или пучком ускоренных электронов (пучком электронов).

[000196] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что стерилизацию посредством автоклавирования паром осуществляют после упаковки при температуре от 121 до 134°C в течение периода времени, адаптированного к температуре.

[000197] Например, стерилизацию посредством автоклавирования паром осуществляют при температуре от 127 до 130°C в течение периода времени от 1 до 20 минут.

[000198] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап перекрестной сшивки.

[000199] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап перекрестной сшивки осуществляют между этапом гидратации и этапом включения мепивакаина.

[000200] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап перекрестной сшивки

осуществляют с использованием по меньшей мере одного сшивающего средства.

[000201] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что сшивающее средство является бифункциональным или полифункциональным.

[000202] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что бифункциональное или полифункциональное сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из диглицидилового простого эфира этиленгликоля, диглицидилового простого эфира бутандиола (BDDE), полиглицидилового простого эфира полиглицерина, диглицидилового простого эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового простого эфира полипропиленгликоля, бис- или полиэпокси-, такого как 1,2,3,4-диэпоксидбутан или 1,2,7,8-диэпоксидоктан, диалкилсульфона, дивинилсульфона, формальдегида, эпихлоргидрина или глутаральдегида и карбодиимидов, например, 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимида гидрохлорида (EDC).

[000203] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что бифункциональное сшивающее средство является диглицидиловым простым эфиром бутандиола (BDDE) или 1,2,7,8-диэпоксидоктаном.

[000204] В одном из вариантов осуществления способ производства по изобретению отличается тем, что этап перекрестной сшивки осуществляют способами, известными специалистам в этой области.

[000205] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что после этапа перекрестной сшивки он включает по меньшей мере один этап очистки и промывки, осуществляемый способами, известными специалистам в этой области.

[000206] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап включения по меньшей мере одного антиоксиданта.

[000207] В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один антиоксидант выбирают из полиолов.

[000208] В одном из вариантов осуществления полиолы выбраны из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, ксилита, маннита, эритрита, мальтита и лактитола в отдельности или в виде смеси.

[000209] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап смешивания раствора по меньшей мере одного дополнительного соединения с гидрогелем, полученным на этапе гидратации.

[000210] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап смешивания раствора по меньшей мере одного дополнительного соединения с гидрогелем, полученным на этапе гидратации, осуществляют перед этапом гомогенизации.

[000211] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап смешивания раствора по меньшей мере одного дополнительного соединения с гидрогелем, полученным на этапе гидратации, осуществляют при температуре, адаптированной к способу производства. В одном из вариантов осуществления его осуществляют при комнатной температуре.

[000212] Изобретение также относится к способу получения стерилизованной водной композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик, указанной композиции, имеющей реологические свойства после тепловой стерилизации, превосходящие реологические свойства композиции, содержащей лидокаин, отличающейся тем, что лидокаин заменяют эквивалентным количеством мепивакаина при том же рН.

[000213] Термин "эквивалентное количество" означает эквивалентное количество по массе, в молях или эквивалентную биодоступность при рН, близком к физиологическому рН.

[000214] В указанном способе получаемую композицию определяют как композицию по изобретению.

[000215] Изобретение также относится к применению мепивакаина вместо лидокаина в эквивалентном количестве для получения композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик, реологические свойства которой после тепловой

стерилизации превосходят реологические свойства той же композиции гиалуроновой кислоты, содержащей лидокаин.

[000216] В указанном применении получаемую композицию определяют как композицию по изобретению.

[000217] Термин "эквивалентное количество" означает эквивалентное количество по массе, в молях или эквивалентную биодоступность.

[000218] Термин "гиалуроновая кислота" означает перекрестно-сшитую или не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту в отдельности или в виде смеси, необязательно, химически модифицированную посредством замещения в отдельности или в виде смеси, необязательно, в форме ее соли в отдельности или в виде смеси.

[000219] Термин "местный анестетик" означает местный анестетик или его соль в отдельности или в виде смеси.

[000220] Термин "мепивакаин" означает мепивакаин или его соль в отдельности или в виде смеси.

[000221] Термин "лидокаин" означает лидокаин или его соль в отдельности или в виде смеси.

[000222] Термин "реологические свойства" означает модуль сдвига (G') и/или вязкость (η).

[000223] Термин "превосходящие реологические свойства" означает, что значения модуля сдвига и/или вязкости являются более высокими.

[000224] Термин "вместо" означает составление гелей, в которых мепивакаин включают вместо лидокаина.

[000225] Изобретение также относится к применению мепивакаина для улучшения устойчивости к деградации реологических свойств инъектируемой стерилизованной водной композиции гиалуроновой кислоты при тепловой стерилизации.

[000226] Изобретение также относится к применению мепивакаина для улучшения устойчивости к деградации реологических свойств водной композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик при тепловой стерилизации.

[000227] Изобретение также относится к применению мепивакаина в водной композиции гиалуроновой кислоты, указанной

композиции, имеющей деградацию реологических свойств при тепловой стерилизации ниже таковой той же композиции гиалуроновой кислоты, содержащей другой местный анестетик.

[000228] Изобретение также относится к способу улучшения устойчивости к деградации реологических свойств инъектируемой водной композиция гиалуроновой кислоты при тепловой стерилизации, отличающейся тем, что указанная композиция содержит мепивакаин.

[000229] Изобретение также относится к способу улучшения устойчивости к деградации реологических свойств инъектируемой водной композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик, при тепловой стерилизации, отличающейся тем, что указанная композиция содержит мепивакаин.

[000230] Изобретение также относится к способу улучшения устойчивости к деградации реологических свойств при тепловой стерилизации инъектируемой водной композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик, посредством замены лидокаина эквивалентным количеством мепивакаина.

[000231] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин используют в эквивалентном количестве.

[000232] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизацию осуществляют посредством автоклавирования паром.

[000233] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что другой местный анестетик выбран из группы, состоящей из лидокаина и прилокаина.

[000234] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что другой местный анестетик является лидокаином.

[000235] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что композиция дополнительно содержит один или несколько полиолов.

[000236] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что один или несколько полиолов выбраны из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля,

ксилита, маннита, эритрита, мальтита и лактитола в отдельности или в виде смеси.

[000237] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что один или несколько полиолов выбраны из группы, состоящей из маннита, сорбита, мальтита и глицерина в отдельности или в виде смеси.

[000238] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что один или несколько полиолов выбраны из группы, состоящей из маннита и сорбита в отдельности или в виде смеси.

[000239] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что по меньшей мере один полиол является маннитом.

[000240] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом.

[000241] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что по меньшей мере один полиол является сорбитом.

[000242] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом.

[000243] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что по меньшей мере один полиол является мальтитом.

[000244] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом.

[000245] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что по меньшей мере один полиол является глицерином.

[000246] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином.

[000247] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000248] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000249] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание от 15 и 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000250] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000251] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000252] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиолы имеют содержание 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000253] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000254] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000255] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000256] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000257] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000258] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000259] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000260] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000261] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 15 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000262] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000263] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000264] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000265] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000266] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000267] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 10 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000268] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его

содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000269] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000270] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000271] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000272] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000273] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 10 до 25 мг/г общей массы указанной композиции.

[000274] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000275] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000276] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

[000277] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что этап стерилизации осуществляют посредством автоклавирования паром при температуре от 121 до 134°C в течение периода времени, адаптированного к температуре.

[000278] Например, стерилизацию посредством автоклавирования паром осуществляют при температуре от 127 до 130°C в течение периода времени от 1 до 20 минут.

[000279] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что композиция дополнительно содержит антиоксидант.

[000280] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет 0,1 или более; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.

[000281] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет от 0,1 до 50, $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.

[000282] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет от 0,5 до 40, $0,5 \leq [HA]/[MEPI] \leq 40$.

[000283] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет от 1 до 30, $1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 30$.

[000284] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI]: $[HA]/[MEPI]$ составляет от 2 до 20, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20$.

[000285] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ составляет от 7/3 до 26/3, $7/3 \leq [HA]/[MEPI] \leq 26/3$.

[000286] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [HA] и концентрацией мепивакаина [MEPI], $[HA]/[MEPI]$ составляет от 2 до 20/3, $2 \leq [HA]/[MEPI] \leq 20/3$.

[000287] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией

гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет от 2 до 10/3, $2 \leq [НА]/[МЕРІ] \leq 10/3$.

[000288] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 20.

[000289] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 26/3.

[000290] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 20/3.

[000291] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 10/3.

[000292] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 7/3.

[000293] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет 2.

[000294] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [МЕРІ] составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[000295] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [МЕРІ] составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[000296] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [МЕРІ]

составляет от 0,05 мг/г до 45 мг/г общей массы указанной композиции.

[000297] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,1 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000298] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,2 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000299] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,5 мг/г до 20 мг/г общей массы указанной композиции.

[000300] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 15 мг/г общей массы указанной композиции.

[000301] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000302] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 6 мг/г общей массы указанной композиции.

[000303] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 1 мг/г до 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[000304] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 2 мг/г до 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[000305] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 6 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000306] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 1 мг/г общей массы указанной композиции.

[000307] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 3 мг/г общей массы указанной композиции.

[000308] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 4 мг/г общей массы указанной композиции.

[000309] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 5 мг/г общей массы указанной композиции.

[000310] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 6 мг/г общей массы указанной композиции.

[000311] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000312] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин выбран из группы, содержащей мепивакаин или его фармацевтически приемлемую соль.

[000313] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин выбран из группы, состоящей из рацемического гидрохлорида мепивакаина, рацемического мепивакаина, гидрохлорида (R)-мепивакаина, гидрохлорида (S)-мепивакаина, (R)-мепивакаина и (S)-мепивакаина или его фармацевтически приемлемой соли.

[000314] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является рацемическим гидрохлоридом мепивакаина.

[000315] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является гидрохлоридом (R)-мепивакаина.

[000316] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является гидрохлоридом (S)-мепивакаина.

[000317] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что мепивакаин является рацемическим мепивакаином.

[000318] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является (R)- мепивакаином.

[000319] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является (S)- мепивакаином.

[000320] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 2 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[000321] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 4 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000322] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 5 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000323] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 10 мг/г до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

[000324] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет 20 мг/г общей массы указанной композиции.

[000325] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что общее содержание гиалуроновой кислоты составляет от 0,2% до 5% по массе относительно общей массы указанной композиции.

[000326] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что общее содержание гиалуроновой кислоты составляет 1% по массе или более относительно общей массы указанной композиции.

[000327] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[000328] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[000329] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[000330] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту, химически модифицированную посредством замещения и перекрестно-сшитую или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[000331] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что гиалуроновая кислота является двойной перекрестно-сшитой, как описано в патентной заявке WO 2000/046253 на имя Fermentech Medical Limited.

[000332] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли.

[000333] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли является однофазной смесью, такой как описано в патентной заявке WO 2009/071697 на имя автора настоящего изобретения.

[000334] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их соли является смесью, получаемой смешиванием нескольких гиалуроновых кислот или их соли с разными молекулярными массами перед их перекрестной сшивкой, как описано в патентной заявке WO 2004/092222 на имя Cornéal Industrie.

[000335] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту или ее соль, замещенную группой, обеспечивающей липофильные или гидратирующие свойства, например, замещенные гиалуроновые кислоты, как описано в патентной заявке FR 2983483 на имя автора настоящего изобретения.

[000336] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что гиалуроновая кислота находится в форме натриевой соли или калиевой соли.

[000337] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что молекулярная масса M_w по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 0,01 МДа до 5 МДа.

[000338] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что молекулярная масса M_w по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 0,1 МДа до 3,5 МДа.

[000339] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что молекулярная масса M_w по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты находится в диапазоне от 1 МДа до 3 МДа.

[000340] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что молекулярная масса M_w по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты составляет 1 МДа.

[000341] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что молекулярная масса M_w по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты составляет 3 МДа.

[000342] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,001 до 0,5.

[000343] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,01 до 0,4.

[000344] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X от 0,1 до 0,3.

[000345] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,08.

[000346] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,06.

[000347] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что перекрестно-сшитая гиалуроновая кислота имеет степень перекрестной сшивки X 0,12.

[000348] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению дополнительно содержит другой полисахарид.

[000349] В одном из вариантов осуществления этот другой полисахарид выбран из группы, состоящей из целлюлозы и ее производных и/или альгиновой кислоты или ее соли.

[000350] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция дополнительно содержит другой полисахарид.

[000351] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция по изобретению дополнительно содержит другой полисахарид, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы и ее производных и/или альгиновой кислоты или ее соли.

[000352] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно дополнительное соединение.

[000353] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что содержание дополнительного соединения в композиции составляет от 0,1 до 100 мг/г общей массы указанной композиции.

[000354] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что содержание дополнительного соединения в композиции составляет от 1 до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

[000355] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что дополнительное соединение является диметилсульфоном, далее обозначаемым в настоящем описании как DMS.

[000356] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение является водорастворимой солью октасульфата сахарозы, далее обозначаемой в настоящем описании как SOS.

[000357] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение является производным витамина С.

[000358] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что производное витамина С является аскорбилфосфатной солью магния, далее обозначаемой в настоящем описании как MAP.

[000359] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение относится к семейству катехоламинов.

[000360] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение, относящееся к семейству катехоламинов, является эпинефрином.

[000361] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 0,01% до 10% по массе относительно общей массы указанной композиции.

[000362] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что содержание дополнительного соединения составляет от 0,1% до 5% по массе относительно общей массы указанной композиции.

[000363] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,01 мг/г до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

[000364] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,1 мг/г до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000365] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что общее содержание дополнительных соединений составляет от 0,1 мг/г до 1 мг/г общей массы указанной композиции.

[000366] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение является диметилсульфоном, и его содержание составляет от 1 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000367] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение является водорастворимой солью октасульфата сахарозы, и его содержание составляет от 1 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000368] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что дополнительное соединение является аскорбилфосфатной солью магния, и его содержание составляет от 0,3 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

[000369] Изобретение также относится к применению стерилизованной водной композиции для составления композиции для заполнения морщин, коррекции дефектов кожи или увеличения объема (скул, подбородка, губ).

[000370] Изобретение также относится к стерилизованной водной композиции по изобретению для ее применения для заполнения морщин и/или коррекции дефектов кожи.

[000371] Изобретение также относится к применению стерилизованной водной композиции для составления композиции, которую можно инъецировать в сустав в качестве замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

[000372] Изобретение также относится к стерилизованной водной композиции по изобретению для ее применения в качестве замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

[000373] Изобретение также относится к применению стерилизованной водной композиции по изобретению для составления композиции для заполнения морщин.

[000374] Изобретение также относится к применению стерилизованной водной композиции по изобретению для составления композиции, улучшающей скольжение суставных поверхностей.

[000375] Изобретение также относится к стерилизованной водной композиции по изобретению для ее применения в качестве лекарственного средства.

[000376] Более конкретно, целевое применение является применением, которое широко распространено в области инъеклируемых вязкоупругих средств и полисахаридов, используемых или которые потенциально можно использовать при следующих патологиях или в способах лечения:

- Эстетических инъекциях в область лица: для заполнения морщин, дефектов кожи или увеличения объема (скул, подбородка, губ);

- Инъекциях для увеличения объема в теле: увеличения груди и ягодиц, увеличения точки G, пластических операций на влагалище, реконструкции половых губ, увеличения размера полового члена;

- Лечение артроза, инъекции в сустав для замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости;

- Периуретральной инъекции для лечения недержания мочи, вызываемой недостаточностью сфинктера;

- Послеоперационной инъекции, особенно, для профилактики перитонеальных спаек;

- Инъекции после операции для коррекции пресбиопии посредством рассечения склеры лазером;

- Инъекции в витреальную полость;

- Инъекции при хирургическом вмешательстве при катаракте;

- Инъекции в гениталии.

[000377] Более конкретно, в пластической хирургии в зависимости от ее вязкоупругих свойств и свойств устойчивости стерилизованную водную композицию, получаемую способом по изобретению, можно использовать:

- для заполнения мимических морщин, или морщин среднего размера, или глубоких морщин, и ее можно инъектировать с помощью игл малого диаметра (например, калибра 27);

- в качестве волюмайзера для инъекции с использованием игл более крупного диаметра, например, калибра от 22 до 26, и более длинных игл (например, от 30 до 40 мм); в этом случае, ее

связывающая природа будет делать возможным обеспечение ее удержания в месте инъекции.

[000378] Стерилизованная водная композиция по изобретению также находит важное применение в суставной хирургии и хирургической стоматологии, например, для заполнения периодонтальных карманов.

[000379] Эти примеры применения никоим образом не являются ограничивающими, стерилизованная водная композиция по настоящему изобретению в более широком смысле предусмотрена для:

- заполнения объемов;
- создания пространств в конкретных тканях, таким образом, стимуляции их оптимального функционирования;
- замещения недостающих физиологических жидкостей.

[000380] Изобретение также относится к набору, содержащему стерилизованную водную композицию по изобретению, упакованную в шприцы и стерилизованную после упаковки.

[000381] Изобретение также относится к набору, содержащему стерилизованную водную композицию по изобретению, упакованную во флаконы с однократными дозами и стерилизованную после упаковки.

ПРИМЕРЫ

а) Производство гелей

- Гели не-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты

[000382] Волокна инъецируемого гиалуроната натрия (NaHA) взвешивают в контейнере. Добавляют водный фосфатный буферный раствор и полностью гомогенизируют в течение приблизительно 1 часа с помощью шпателя при комнатной температуре и при атмосферном давлении 900 мм рт. ст.

- Гели перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты

[000383] Гели, содержащие перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту получают способом, описанным в патентной заявке WO 2009/071697 на имя автора настоящего изобретения, с использованием волокон гиалуроната натрия (NaHA) и диглицидилового простого эфира бутандиола (BDDE).

- Гели перекрестно-сшитой и взаимопроникающей гиалуроновой кислоты

[000384] Гели, содержащие перекрестно-сшитую и

взаимопроникающую гиалуроновую кислоту, получают способом, описанным в патентной заявке WO 2009/071697 на имя автора настоящего изобретения.

- Гели двунаправленно-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты

[000207] Гели, содержащие двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, получают способом, описанным в патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan.

- Местные анестетики

[000385] Местные анестетики растворяют в стабилизированном фосфатном буферном растворе при pH, близком к физиологическому pH, перед их включением в гели перекрестно-сшитой или не-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты.

- Антиоксиданты и дополнительные соединения

[000386] Антиоксиданты или дополнительные соединения растворяют в фосфатном буферном растворе перед их включением в гели перекрестно-сшитой или не-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты.

- Стерилизация

Полученные таким образом композиции упаковывают в шприцы, стерилизованные посредством автоклавирования паром ($T=121^{\circ}\text{C}$, 10 мин).

b) Измерения реологических свойств

[000387] Эластические компоненты G' композиций, содержащих перекрестно-сшитую или не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, до и после стерилизации посредством автоклавирования паром измеряли с использованием реометра TA Instruments AR 2000 Ex при колебании при 25°C , значения эластического компонента G' регистрировали при частоте 1 Гц.

[000388] Вязкость η композиций измеряют с использованием реометра TA Instruments AR 2000 Ex в режиме контролируемого напряжения сдвига при 25°C . Значение вязкости регистрируют при напряжении $0,02 \text{ c}^{-1}$.

[000389] В следующих примерах используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин;

PRIL0: прилокаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

Пример 1:

[000390] В примере 1 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей не-перекрестно-сшитой или перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты с разными молекулярными массами, при различных концентрациях и различных степенях перекрестной сшивки.

Пример 1-а:

[000391] В примере 1-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$.

[000392] Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ находится в диапазоне от 6,67 до 2.

[000393] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000394] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

Процент потери компонента G' после стерилизации Y или Y' вычисляют следующим образом:

% потери = G' перед стерилизацией - G' после стерилизации / G' перед стерилизацией

№	LA	Аох	АС	[HA] / [MEP I]	% G'
				или	

	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/г)	природа	[АС] (мг/г)	[НА] / [LA]	
1	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
2	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	32
3	LIDO	6	нет	0	нет	0	3,33	13
4	LIDO	10	нет	0	нет	0	2	-4
5	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	34
6	MEPI	6	нет	0	нет	0	3,33	26
7	MEPI	10	нет	0	нет	0	2	24
8	PRILO	3	нет	0	нет	0	6,67	25
9	PRILO	6	нет	0	нет	0	3,33	2

Таблица 1

[000395] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина, чем лидокаина или прилокаина, независимо от соотношения.

Пример 1-b:

[000396] В примере 1-b проиллюстрировано влияние различных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,07$.

[000397] Соотношение [НА]/[MEPI] или [НА]/[LA] находится в диапазоне от 6,67 до 3,33.

[000398] Для всех измерений составляли референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000399] В таблице 2 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин;

PRILO: прилокаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000400] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	при-рода	[AC] (мг/г)		
10	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
11	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	37
12	LIDO	6	нет	0	нет	0	3,33	28
13	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	41
14	MEPI	6	нет	0	нет	0	3,33	40
15	PRILO	3	нет	0	нет	0	6,67	26

Таблица 2

[000401] Как и в примере 1-а, но в присутствие гиалуроновой кислоты с меньшей средневзвешенной молекулярной массой и при меньшей степени перекрестной сшивки, подтверждали полученные результаты, независимо от соотношения.

[000402] Т.к. лучшие результаты получали в присутствие лидокаина или мепивакаина, продолжали исследование, сравнивая результаты, полученные только в присутствие мепивакаина или лидокаина.

Пример 1-с:

[000403] В примере 1-с проиллюстрировано влияние различных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки X=0,06.

[000404] Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет

6, 67.

[000405] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000406] В таблице 3 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000407] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	при-рода	[AC] (мг/г)		
16	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
17	LIDO	3	нет	0	нет	0	6, 67	-1
18	MEPI	3	нет	0	нет	0	6, 67	12

Таблица 3

[000408] Результаты, полученные в примере 1-a, подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации, но с меньшей степенью перекрестной сшивки. Результаты, полученные в примере 1-b, также подтверждали с использованием гиалуроновой кислоты с более высокой средней молекулярной массой, при той же концентрации и при сравнимой степени перекрестной сшивки.

Пример 1-d:

[000409] В примере 1-d проиллюстрировано влияние различных

местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля не-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г.

[000410] Соотношение [НА]/[МЕРІ] или [НА]/[LA] находится в диапазоне от 20 до 2.

[000411] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000412] В таблице 4 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; МЕРІ: мепивакаин; НА: гиалуроновая кислота; % η : % улучшения вязкости η относительно референсной композиции.

[000413] Процент улучшения вязкости η определяют как:

$$\% \text{ улучшения } \eta = 100 * (Z - Z') / Z$$

при этом Z=Процент потери вязкости η после стерилизации референсной композиции

и Z'=Процент потери вязкости η после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[НА]/ [МЕРІ] или [НА]/[LA]	% η
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	природа	[АС] (мг/г)		
19	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
20	LIDO	1	нет	0	нет	0	20	-29
21	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	-44
22	LIDO	6	нет	0	нет	0	3,33	-48
23	LIDO	10	нет	0	нет	0	2	-49
24	МЕРІ	1	нет	0	нет	0	20	-21
25	МЕРІ	3	нет	0	нет	0	6,67	-37
26	МЕРІ	6	нет	0	нет	0	3,33	-44

27	MEPI	10	нет	0	нет	0	2	-46
----	------	----	-----	---	-----	---	---	-----

Таблица 4

[000414] Результаты, полученные в примерах 1-а и 1-с, подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации, но не-перекрестно-сшитой, независимо от соотношения.

[000415] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту в концентрации 20 мг/г, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина или прилокаина, в эквивалентных концентрациях, независимо от соотношения, средневзвешенной молекулярной массы и степени перекрестной сшивки.

Пример 2:

[000416] В примере 2 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии антиоксиданта на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей не-перекрестно-сшитой или перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты с разными молекулярными массами, при различных концентрациях и различных степенях перекрестной сшивки.

Пример 2-а:

[000417] В примере 2-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ при концентрации 20 мг/г.

[000418] Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ находится в диапазоне от 20 до 2.

[000419] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000420] В таблице 5 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; MAN: маннит; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI:

мепивакаин; PRILO: прилокаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000421] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	при-рода	[LA] (мг/г)		
28	нет	0	MAN	35	нет	0	n/a	0
29	LIDO	1	MAN	35	нет	0	20	11
30	LIDO	3	MAN	35	нет	0	6,67	-36
31	LIDO	6	MAN	35	нет	0	3,33	-85
32	LIDO	10	MAN	35	нет	0	2	-96
33	MEPI	1	MAN	35	нет	0	20	19
34	MEPI	3	MAN	35	нет	0	6,67	-7
35	MEPI	6	MAN	35	нет	0	3,33	-34
36	MEPI	10	MAN	35	нет	0	2	-50
37	PRILO	3	MAN	35	нет	0	6,67	-60
38	PRILO	6	MAN	35	нет	0	3,33	-92

Таблица 5

[000422] При эквивалентных концентрациях в присутствии маннита реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со среднезвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина или прилокаина, независимо от соотношения.

Пример 2-b:

[000423] В примере 2-b проиллюстрировано влияние различных

местных анестетиков в присутствии антиоксиданта на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со среднезвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,07$.

[000424] Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ находится в диапазоне от 6,67 до 3,33.

[000425] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000426] В таблице 6 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; MAN: маннит; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; PRILO: прилокаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000427] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Аох] (мг/г)	при-рода	[АС] (мг/г)		
9	нет	0	MAN	35	нет	0	n/a	0
40	LIDO	3	MAN	35	нет	0	6,67	-49
41	LIDO	6	MAN	35	нет	0	3,33	-83
42	MEPI	3	MAN	35	нет	0	6,67	-23
43	MEPI	6	MAN	35	нет	0	3,33	-52

44	PRILO	3	MAN	35	нет	0	6,67	-63
----	-------	---	-----	----	-----	---	------	-----

Таблица 6

[000428] Как и в примере 2-а, но в присутствии гиалуроновой кислоты с меньшей средневзвешенной молекулярной массой и при меньшей степени перекрестной сшивки, подтверждали полученные результаты, независимо от соотношения.

[000429] Т.к. лучшие результаты получали в присутствии лидокаина или мепивакаина, остальную часть исследования осуществляли посредством сравнения исключительно результатов, полученных в присутствии мепивакаина или лидокаина.

Пример 2-с:

[000430] В примере 2-с проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии антиоксиданта на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$.

[000431] Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ составляет 3,33.

[000432] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000433] В таблице 7 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; MAN: маннит; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G' : % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000434] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y = Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y' = Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
45	нет	0	MAN	35	нет	0	n/a	0
46	LIDO	3	MAN	35	нет	0	3,33	-168
47	MEPI	3	MAN	35	нет	0	3,33	-95

Таблица 7

[000435] Результаты, полученные в примере 2-а подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации, но с меньшей степенью перекрестной сшивки. Результаты, полученные в примере 2-б, также подтверждали с использованием гиалуроновой кислоты с более высокой средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации и со схожей степенью перекрестной сшивки.

Пример 2-d:

[000436] В примере 2-d проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля не-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г.

[000437] Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] находится в диапазоне от 20 до 2.

[000438] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора.

[000439] В таблице 8 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; MAN: маннит; AC: дополнительное соединение; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % η : % улучшения вязкости η относительно референсной композиции.

[000440] Процент улучшения вязкости η определяют как:

$$\% \text{ улучшения } \eta = 100 * (Z - Z') / Z$$

при этом Y =Процент потери вязкости η после стерилизации референсной композиции

и Y' =Процент потери вязкости η после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% η
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	при-рода	[AC] (мг/г)		
48	нет	0	MAN	35	нет	0	n/a	0
49	LIDO	1	MAN	35	нет	0	20	-50
50	LIDO	3	MAN	35	нет	0	6, 67	-66
51	LIDO	6	MAN	35	нет	0	3, 33	-69
52	LIDO	10	MAN	35	нет	0	2	-70
53	MEPI	1	MAN	35	нет	0	20	-43
54	MEPI	3	MAN	35	нет	0	6, 67	-62
55	MEPI	6	MAN	35	нет	0	3, 33	-67
56	MEPI	10	MAN	35	нет	0	2	-68

Таблица 8

[000441] Результаты, полученные в примерах 2-а и 2-с, подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации, но не-перекрестно-сшитой, независимо от соотношения.

[000442] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту в концентрации 20 мг/г, содержащих маннит, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина, независимо от соотношения, средневзвешенной молекулярной массы и степени перекрестной сшивки.

Пример 3:

[000443] В примере 3 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии аскорбилфосфатной соли магния, далее обозначаемой в настоящем описании как MAP, на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты при различных степенях перекрестной сшивки.

Пример 3-а:

[000444] В примере 3-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии MAP на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

[000445] Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет 6,67.

[000446] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000447] В таблице 9 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; АС: дополнительное соединение; MAP: аскорбилфосфат магния; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000448] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)		
57	нет	0	нет	0	MAP	0,3	n/a	0
58	LIDO	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	-42
59	MEPI	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	-28

Таблица 9

[000449] В присутствии MAP реологические свойства

стерилизации композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$ и в концентрации 20 мг/г, при тепловой меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина, чем лидокаина, в эквивалентных концентрациях, при соотношении $[HA]/[MEPI]$ 6,67.

Пример 3-b:

[000450] В примере 3-b проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствие MAP на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$ в концентрации 20 мг/г.

[000451] Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ составляет 6,67.

[000452] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000453] В таблице 10 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; MAP: аскорбилфосфат магния; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000454] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
60	нет	0	нет	0	МАР	0,3	n/a	0
61	LIDO	3	нет	0	МАР	0,3	6,67	-42
62	MEPI	3	нет	0	МАР	0,3	6,67	-29

Таблица 10

[000455] Результаты, полученные в примере 3-а, подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации и с тем же соотношением [HA]/[MEPI], но с меньшей степенью перекрестной сшивки.

[000456] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту в концентрации 20 мг/г в присутствии МАР, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина, в эквивалентных концентрациях, независимо от степени перекрестной сшивки.

Пример 4:

[000457] В примере 4 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита и SOS на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

[000458] Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет 6,67.

[000459] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000460] В таблице 11 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; MAN: маннит; AC: дополнительное соединение; SOS: октасульфат

сахарозы; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000461] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
63	нет	0	MAN	35	SOS	1	n/a	0
64	LIDO	3	MAN	35	SOS	1	6,67	-21
65	MEPI	3	MAN	35	SOS	1	6,67	-14

Таблица 11

[000462] При эквивалентных концентрациях в присутствии маннита и SOS реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту в концентрации 20 мг/г, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина, при соотношении 6,67.

Пример 5:

[000463] В примере 5 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита и MAP на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты со среднезвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

Пример 5-а:

[000464] В примере 5-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита и MAP в концентрации 0,3 мг/г на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты со среднезвешенной

молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

[000465] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000466] В таблице 12 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; MAN: маннит; АС: дополнительное соединение; MAP: аскорбилфосфат магния; LIDO: лидокаин; МЕРІ: мепивакаин; НА: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000467] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[НА] / [МЕРІ]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Аох] (мг/г)	при-рода	[АС] (мг/г)	или [НА] / [LA]	
66	нет	0	MAN	35	MAP	0,3	n/a	0
67	LIDO	3	MAN	35	MAP	0,3	6,67	-30
68	МЕРІ	3	MAN	35	MAP	0,3	6,67	-20

Таблица 12

[000468] В эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту в концентрации 20 мг/г в присутствие маннита и MAP при концентрации 0,3 мг/г, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина, чем лидокаина, при соотношении 6,67.

Пример 5-b:

[000469] В примере 5-b проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита и МАР в концентрации 0,7 мг/г на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

[000470] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000471] В таблице 13 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; MAN: маннит; АС: дополнительное соединение; МАР: аскорбилфосфат магния; LIDO: лидокаин; МЕРІ: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000472] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MERI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Аох] (мг/г)	при-рода	[АС] (мг/г)		
69	нет	0	MAN	35	МАР	0,7	n/a	0
70	LIDO	3	MAN	35	МАР	0,7	6,67	-29
71	MERI	3	MAN	35	МАР	0,7	6,67	-17

Таблица 13

[000473] Результаты, полученные в примере 5-а, подтверждали с использованием более высокой концентрации МАР.

Пример 6:

[000474] Пример 6 сделал возможным сравнение кинетики высвобождения мепивакаина с кинетикой высвобождения лидокаина, каждый из которых включен в гель гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г. Исходные концентрации мепивакаина или лидокаина составляют 3 мг/г.

[000475] Протокол исследования кинетики высвобождения двух местных анестетиков является таким же, как и используемый в примере 5 патентной заявки WO 2010/015901 на имя Allergan. Однако, кинетику высвобождения исследовали при 37°C в физиологическом растворе. Для анализа местного анестетика, присутствующего в геле, осуществляют мониторинг посредством УФ-спектрофотометрии.

[000476] В таблице 13 ниже указаны проценты по массе лидокаина или мепивакаина в геле гиалуроновой кислоты, измеряемые после различных периодов диализа.

Время (ч)	Лидокаин	Мепивакаин
0	0,293	0,290
1,5	0,160	0,133
5	0,109	0,100
7	0,103	0,098
23	0,091	0,086
48	0,084	0,077
72	0,082	0,075

Таблица 14

[000477] Результаты, полученные выше, проиллюстрированы на фигуре 1, являющейся графиком, на котором представлены концентрации лидокаина и мепивакаина как функция времени диализа.

На фигуре 1, на которой представлена массовая концентрация местного анестетика (лидокаина и/или мепивакаина) как функция времени диализа в часах, показано, что кинетика высвобождения лидокаина и мепивакаина является сравнимой.

[000478] Таким образом, биодоступное количество местного

анестетика является эквивалентным, включен ли лидокаин или мепивакаин.

Пример 7:

[000479] В примере 7 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации взаимопроникающего геля гиалуроновой кислоты, полученного по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, и содержащего или не содержащего маннит.

Пример 7-а:

[000480] В примере 7-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации взаимопроникающего геля гиалуроновой кислоты (не содержащего маннит), полученного по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, при конечной концентрации 20 мг/г, при этом первый гель является перекрестно-сшитым с NaHA со среднезвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,03$, и второй гель является перекрестно-сшитым с NaHA со среднезвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$. Соотношение смешиваемых компонентов двух гелей составляет 50/50. Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ составляет 6,67.

[000481] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000482] В таблице 15 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000483] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y' = Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
72	нет	0	NA	0	нет	0	n/a	0
73	LIDO	3	NA	0	нет	0	6,67	-9
74	MEPI	3	NA	0	нет	0	6,67	8

Таблица 15

[000484] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих перекрестно-сшитую и взаимопроникающую гиалуроновую кислоту, полученных по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина.

Пример 7-b:

[000485] В примере 7-b проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации взаимопроникающего геля гиалуроновой кислоты, содержащего маннит, полученного по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, при конечной концентрации 20 мг/г, при этом первый гель является перекрестно-сшитым с NaHA со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,03$, и второй гель является перекрестно-сшитым с NaHA со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$. Соотношение смешиваемых компонентов двух гелей составляет 50/50. Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет 6,67.

[000486] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000487] В таблице 16 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC:

дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000488] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	при-рода	[AC] (мг/г)		
75	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	0
76	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-131
77	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	-102

Таблица 16

[000489] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих перекрестно-шитую и взаимопроникающую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, и маннит, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина.

Пример 8:

[000490] В примере 8 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков (с маннитом и без него) на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля двунаправленно-перекрестно-шитой гиалуроновой кислоты, полученного по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan.

Пример 8-а:

[000491] В примере 8-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков (без маннита) на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля двунаправленно-перекрестно-шитой гиалуроновой кислоты при конечной

концентрации 20 мг/г, полученного по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan: при перекрестной сшивке (1% NaOH, степень перекрестной сшивки $X=0,09$, 50°C - 2 часа 30 мин), 2 NaHA с разными молекулярными массами смешивают в пропорции 50/50: первую - со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да, и вторую - со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да. Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет 6,67.

[000492] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000493] В таблице 17 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000494] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y'=Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Аох] (мг/г)	при-рода	[АС] (мг/г)		
78	нет	0	NA	0	нет	0	n/a	0
79	LIDO	3	NA	0	нет	0	6,67	22
80	MEPI	3	NA	0	нет	0	6,67	26

Таблица 17

[000495] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO

86/00079 на имя Allergan, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина.

Пример 8-b:

[000496] В примере 8-b проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков (с маннитом) на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля двунаправленно-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты в конечной концентрации 20 мг/г, полученного по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan: при перекрестной сшивке (1% NaOH, степень перекрестной сшивки $X=0,09$, 50°C - 2 часа 30 мин), 2 NaHA с разными молекулярными массами смешивают в пропорции 50/50: первую - со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да, и вторую - со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да. Соотношение $[\text{HA}]/[\text{MEPI}]$ или $[\text{HA}]/[\text{LA}]$ составляет 6,67.

[000497] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора (сохраняя дополнительные соединения).

[000498] В таблице 18 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G' : % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

[000499] Процент улучшения эластического компонента G' определяют как:

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

при этом Y = Процент потери эластического компонента G' после стерилизации референсной композиции

и Y' = Процент потери эластического компонента G' после стерилизации тестовой композиции.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
81	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	0
82	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-32
83	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	-22

Таблица 18

[000500] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan, и маннит, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина.

Пример 9:

[000501] Пример 9 проиллюстрировано влияние добавления различных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации различных гелей гиалуроновой кислоты, содержащих различные полиолы.

Пример 9-а:

[000502] Пример 9-а состоит из компиляции тестов, относящихся к гиалуроновой кислоте со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$ в концентрации 20 мг/г.

[000503] Все вычисления % G' осуществляют принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
16	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
45	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	54
17	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	-1
18	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	12

46	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-23
47	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	11

Таблица 19

[000504] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-b:

[000505] Пример 9-b состоит из компиляции тестов, относящихся к гиалуроновой кислоте со средневзвешенной молекулярной массой $3,2 \times 10^6$ Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$ в концентрации 20 мг/г.

[000506] Все вычисления % G' осуществляют, принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	природа	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
84	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
96	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	56
90	нет	0	глицерин	35	нет	0	n/a	54
87	нет	0	сорбит	35	нет	0	n/a	46
93	нет	0	мальтит	35	нет	0	n/a	51
85	LIDO	3	Нет	0	нет	0	6,67	-9
86	MEPI	3	Нет	0	нет	0	6,67	5
97	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-1
91	LIDO	3	глицерин	35	нет	0	6,67	-2
88	LIDO	3	сорбит	35	нет	0	6,67	-7
94	LIDO	3	мальтит	35	нет	0	6,67	-2
98	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	7
92	MEPI	3	глицерин	35	нет	0	6,67	7
89	MEPI	3	сорбит	35	нет	0	6,67	8

95	MEPI	3	мальтит	35	нет	0	6,67	12
----	------	---	---------	----	-----	---	------	----

Таблица 20

[000507] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой $3,2 \times 10^6$ Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,06$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина относительно референсной композиции, независимо от полиола, включенного в композицию.

[000508] Композицией с наилучшими результатами является композиция, содержащая мальтит и мепивакаин.

Пример 9-с:

[000509] Пример 9-с состоит из компиляции тестов, относящихся к гиалуроновой кислоте со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,07$ в концентрации 20 мг/г.

[000510] Все вычисления $\% G'$ осуществляют принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	$\% G'$
	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
10	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
39	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	42
11	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	37
13	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	41
40	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	14
42	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	29

Таблица 21

[000511] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,07$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-d:

[000512] Пример 9-d состоит из компиляции тестов, относящихся к гиалуроновой кислоте со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$ в концентрации 20 мг/г.

[000513] Все вычисления $\% G'$ осуществляют принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/ г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
1	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
28	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	39
2	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	32
5	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	34
30	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	17
34	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	35
57	нет	0	нет	0	MAP	0,3	n/a	35
58	LIDO	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	8
59	MEPI	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	17
66	нет	0	маннит	35	MAP	0,3	n/a	39
67	LIDO	3	маннит	35	MAP	0,3	6,67	21
68	MEPI	3	маннит	35	MAP	0,3	6,67	27
69	нет	0	маннит	35	MAP	0,7	n/a	41
70	LIDO	3	маннит	35	MAP	0,7	6,67	24
71	MEPI	3	маннит	35	MAP	0,7	6,67	31
63	нет	0	маннит	35	SOS	1	n/a	40
64	LIDO	3	маннит	35	SOS	1	6,67	27
65	MEPI	3	маннит	35	SOS	1	6,67	31

Таблица 22

[000514] Реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,12$, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-е:

[000515] Пример 9-е состоит из компиляции указанных выше тестов, относящихся к взаимопроникающей гиалуроновой кислоте, полученной по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy.

[000516] Все вычисления $\% G'$ осуществляют принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	$\% G'$
	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
72	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
75	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	54
73	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	-9
74	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	8
76	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-4
77	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	12

Таблица 23

[000517] Реологические свойства композиций, содержащих взаимопроникающую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO 2009/071697 на имя Vivacy, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-f:

[000518] Пример 9-f состоит из компиляции указанных выше тестов, относящихся к двунаправленно-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоте, полученной по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan.

[000519] Все вычисления $\% G'$ осуществляют принимая в качестве референса композицию, не содержащую ни полиол, ни местный анестетик, ни дополнительное соединение.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[AC] (мг/г)		
78	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
81	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	24
79	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	22
80	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	26
82	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-1
83	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	7

Таблица 24

[000520] Реологические свойства композиций, содержащих двунаправленно-перекрестно-шитую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствие мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 10:

[000521] В примере 10 показано, что влияние добавления различных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей гиалуроновой кислоты подтверждают в диапазоне соотношений $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$ и, как минимум, от 0,4 до 2500.

№	LA		Aox		AC		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[AC] (мг/ г)		
84	MEPI	0,01	нет	0	нет		2500	0
85	LIDO	0,01	нет	0	нет	0	2500	-7
86	ARTI	0,01	нет	0	нет	0	2500	-14
87	PRILO	0,01	нет	0	нет	0	2500	-6
88	MEPI	25	нет	0	нет		0,4	0
89	LIDO	25	нет	0	нет	0	0,4	-34
90	ARTI	25	нет	0	нет	0	0,40	-49
91	PRILO	25	нет	0	нет	0	0,40	-52

Таблица 25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стерилизованная водная композиция, предназначенная для применения в качестве биоматериала, содержащая по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и, по меньшей мере, мепивакаин, отличающаяся тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI]: $[НА]/[МЕРI]$ составляет 0,1 или более; $[НА]/[МЕРI] \geq 0,1$.

2. Стерилизованная водная композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрации мепивакаина [МЕРI] составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

3. Стерилизованная водная композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что мепивакаин выбран из группы, содержащей рацемический гидрохлорид мепивакаина, гидрохлорид (R)-мепивакаина, гидрохлорид (S)-мепивакаина, рацемический мепивакаин, (R)-мепивакаин и (S)-мепивакаин или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 2 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

5. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере одну не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

6. Стерилизованная водная композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере одну перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

7. Способ получения стерилизованной водной композиции по любому из предшествующих пунктов, включающий, по меньшей мере, следующие стадии:

- стадию гидратации в буферном растворе волокон по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты или ее соли в отдельности или в виде смеси при рН, близком к физиологическому рН, такому как 7,4, для получения гидрогеля,

- стадию включения мепивакаина в виде водного раствора в

гидрогель, полученный на предыдущем этапе,

- стадию гомогенизации и
- стадию стерилизации.

8. Способ получения по п. 7, отличающийся тем, что он дополнительно включает по меньшей мере одну стадию перекрестной сшивки гиалуроновой кислоты.

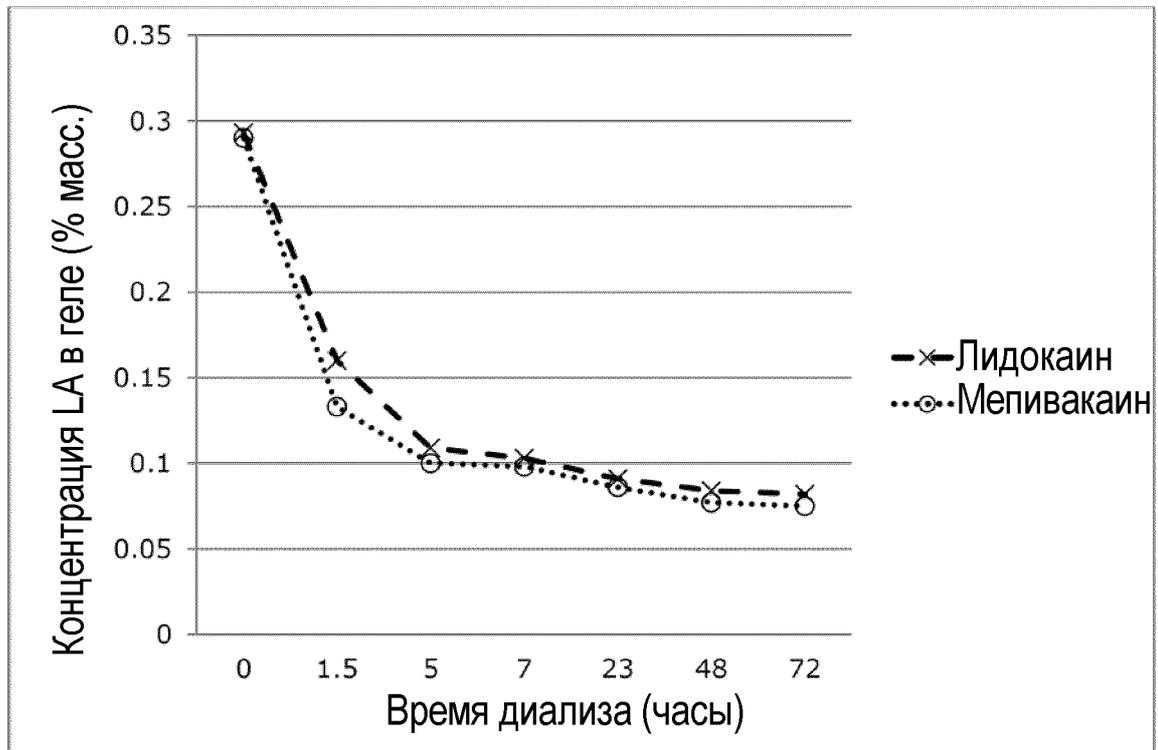
9. Применение стерилизованной водной композиции по любому из пп. 1-6 для составления композиции для заполнения морщин, коррекции дефектов кожи или увеличения объема скул, подбородка, губ.

10. Применение стерилизованной водной композиции по любому из пп. 1-6 для составления композиции, которую можно инъецировать в сустав в качестве замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

11. Набор с гиалуроновой кислотой, предназначенный для применения в качестве биоматериала, содержащий стерилизованную водную композицию по любому из пп. 1-6, упакованную в шприцы и стерилизованную после паковки.

12. Применение стерилизованной водной композиции по любому из пп. 1-6, для замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

По доверенности



ФИГ. 1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2014/079270

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	A61K31/728	A61K31/4458	A61K9/00	A61K9/107	A61K47/10
	A61K8/49	A61K8/73	A61K8/04	A61Q19/08	A61P19/02
ADD.					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)					
A61K A61Q A61P					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)					
EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	EP 2 484 387 A1 (Q MED AB [SE]) 8 août 2012 (2012-08-08) cité dans la demande				1-10, 13-20
Y	le document en entier				1-20
X	WO 2013/186493 A2 (VIVACY LAB [FR]) 19 décembre 2013 (2013-12-19) cité dans la demande				1-5, 7-10, 13-20
Y	le document en entier				1-20
X	FR 2 979 539 A1 (TEOXANE [CH]) 8 mars 2013 (2013-03-08) cité dans la demande				1-5, 7-10, 13-15, 17,19,20
Y	le document en entier				1-20
	----- -/--				
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe					
* Catégories spéciales de documents cités:					
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent			"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention		
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date			"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément		
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)			"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier		
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens			"&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
26 février 2015			09/03/2015		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Houyvet-Landriscina		

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CN 102 805 882 A (BLOOMAGE FREDA BIOPHARM CO LTD) 5 décembre 2012 (2012-12-05) cité dans la demande	1,2,4,7, 8,13-15, 19,20
Y	le document en entier	1-20
Y	----- US 2005/136122 A1 (SADOZAI KHALID K [US] ET AL) 23 juin 2005 (2005-06-23) le document en entier exemple 21	1-20
Y	----- US 2010/028437 A1 (LEBRETON PIERRE F [FR]) 4 février 2010 (2010-02-04) cité dans la demande le document en entier revendication 25	1-20
Y	----- FR 2 938 187 A1 (ANTEIS SA [CH]) 14 mai 2010 (2010-05-14) cité dans la demande le document en entier	1-20
X,P	----- WO 2014/032804 A1 (VIVACY LAB [FR]) 6 mars 2014 (2014-03-06) le document en entier	1-5, 7-10, 13-20
X,P	----- KR 2014 0025117 A (KIM JONG SEO [KR]) 4 mars 2014 (2014-03-04) cité dans la demande le document en entier	1,2,4-8, 13-15, 17,19,20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/079270

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 2484387	A1	08-08-2012	AR 085128 A1	11-09-2013
			CA 2825352 A1	09-08-2012
			CN 103415307 A	27-11-2013
			EP 2484387 A1	08-08-2012
			EP 2670447 A1	11-12-2013
			JP 2014504623 A	24-02-2014
			KR 20140049967 A	28-04-2014
			US 2014039061 A1	06-02-2014
			WO 2012104419 A1	09-08-2012

WO 2013186493	A2	19-12-2013	AU 2013276343 A1	04-12-2014
			CA 2876057 A1	19-12-2013
			FR 2991876 A1	20-12-2013
			IL 235776 A	29-01-2015
			US 2014005140 A1	02-01-2014
			WO 2013186493 A2	19-12-2013

FR 2979539	A1	08-03-2013	AUCUN	

CN 102805882	A	05-12-2012	AUCUN	

US 2005136122	A1	23-06-2005	AU 2003300392 A1	03-08-2005
			AU 2009200708 A1	02-04-2009
			BR 0318680 A	12-12-2006
			CA 2551121 A1	28-07-2005
			CN 1893989 A	10-01-2007
			EP 1699500 A1	13-09-2006
			EP 2656833 A1	30-10-2013
			JP 4594866 B2	08-12-2010
			JP 2007525541 A	06-09-2007
			KR 20060127897 A	13-12-2006
			RU 2351367 C2	10-04-2009
			US 2005136122 A1	23-06-2005
			WO 2005067994 A1	28-07-2005

US 2010028437	A1	04-02-2010	AU 2009278883 A1	11-02-2010
			AU 2009278884 A1	11-02-2010
			CA 2732788 A1	11-02-2010
			CA 2732928 A1	11-02-2010
			CN 102170855 A	31-08-2011
			CN 102170856 A	31-08-2011
			CN 103285423 A	11-09-2013
			EP 2323617 A1	25-05-2011
			EP 2326302 A1	01-06-2011
			EP 2674147 A1	18-12-2013
			JP 2011529762 A	15-12-2011
			JP 2011529763 A	15-12-2011
			JP 2014237718 A	18-12-2014
			JP 2014237719 A	18-12-2014
			KR 20110040966 A	20-04-2011
			KR 20110043730 A	27-04-2011
			US 2010028437 A1	04-02-2010
			US 2010028438 A1	04-02-2010
			US 2012172328 A1	05-07-2012
			US 2013041038 A1	14-02-2013
			US 2013041039 A1	14-02-2013
			US 2013131011 A1	23-05-2013
			US 2013244970 A1	19-09-2013

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2014/079270

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		US 2014213546 A1	31-07-2014
		US 2014213547 A1	31-07-2014
		WO 2010015900 A1	11-02-2010
		WO 2010015901 A1	11-02-2010

FR 2938187	A1	14-05-2010	CA 2742099 A1
			CN 102196805 A
			EP 2349203 A2
			EP 2676658 A1
			ES 2443296 T3
			FR 2938187 A1
			JP 5626661 B2
			JP 2012508217 A
			KR 20110084510 A
			RU 2011121426 A
			US 2011201571 A1
			WO 2010052430 A2

WO 2014032804	A1	06-03-2014	CA 2881750 A1
			FR 2994846 A1
			US 2014088037 A1
			WO 2014032804 A1

KR 20140025117	A	04-03-2014	AUCUN
