

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036502**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.17

(21) Номер заявки
201891754

(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

(43) 2019.01.31

(62) 201691019; 2014.12.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛАБОРАТУАР ВИВАСИ (FR)

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

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

(56) EP-A1-2484387
WO-A2-2013186493
FR-A1-2979539
CN-A-102805882
US-A1-2005136122
US-A1-2010028437
FR-A1-2938187
WO-A1-2014032804
KR-A-20140025117

(57) Изобретение относится к стерилизованной водной композиции, предназначенной для применения в качестве биоматериала, содержащей по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и, по меньшей мере, мепивакаин, где массовое соотношение между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРИ] $[НА]/[МЕРИ]$ составляет от 0,1 до 50 ($0.1 \leq [НА]/[МЕРИ] \leq 50$). Изобретение также относится к способу получения указанной выше композиции и к ее применению для составления композиции для заполнения морщин, коррекции дефектов кожи или увеличения объема скул, подбородка, губ, а также для замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости. Также предложен набор с гиалуроновой кислотой, предназначенный для применения в качестве биоматериала, содержащего стерилизованную водную композицию, упакованную в шприцы и стерилизованную после паковки.

B1

036502

036502

B1

Изобретение относится к области биodeградируемых гелей и гидрогелей, используемых в качестве биоматериалов, и более конкретно к областям медицины и эстетической медицины.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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 г.) и Zyplast® (одобрен FDA 1985 г.) 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 г.).

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.

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.

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 г., описывают способ получения инжецируемых гидрогелей, которые могут содержать лидокаин.

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

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

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

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

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

В патентной заявке WO 2013/186493 описывают композиции гиалуроновой кислоты, включающие октасульфат сахарозы. Не приведен пример состава, содержащего местный анестетик, и во всех приме-

рах проиллюстрированы композиции, подвергаемые конечной стерилизации посредством автоклавирования.

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.

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

В патентной заявке WO 2013/186493 описывают композиции гиалуроновой кислоты, включающие производное витамина С. Не приведены примеры состава, содержащего местный анестетик.

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

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

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

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

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.

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

Задержка действия этих местных анестетиков зависит от их рКа, составляющей от 7,7 до 8,0. При физиологическом рН 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 аминоксидного 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.

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.

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 аминоксидной 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.

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.

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.

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.

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

Неожиданно, автор настоящего изобретения показал, что включение мепивакаина в гели на основе

гиалуроновой кислоты делает возможным, во-первых, получение композиций при рН, близком к физиологическому рН, 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.

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.

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.

Таким образом, изобретение относится к стерилизованной водной композиции, предназначенной для применения в качестве биоматериала, содержащей по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и, по меньшей мере, мепивакаин, где массовое соотношение между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [MEPI] $[НА]/[MEPI]$ составляет от 0,1 до 50 ($0,1 \leq [НА]/[MEPI] \leq 50$).

В предпочтительном варианте концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,01 до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

В другом предпочтительном варианте 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.

В другом предпочтительном варианте концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет от 2 до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

В другом предпочтительном варианте композиция содержит по меньшей мере одну неперекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

В другом предпочтительном варианте композиция содержит по меньшей мере одну перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

Еще одним объектом настоящего изобретения является способ получения описанной выше стерилизованной водной композиции, 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.

В предпочтительном варианте способ дополнительно включает по меньшей мере одну стадию перекрестной сшивки гиалуроновой кислоты.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение описанной выше стерилизованной водной композиции для составления композиции для заполнения морщин, коррекции дефектов кожи или увеличения объема скул, подбородка, губ.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение описанной выше стерилизованной водной композиции для составления композиции, которую можно инъецировать в сустав в качестве замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

Еще одним объектом настоящего изобретения является набор с гиалуроновой кислотой, предназначенный для применения в качестве биоматериала, содержащий описанную выше стерилизованную водную композицию, упакованную в шприцы и стерилизованную после паковки.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение описанной выше стерилизованной водной композиции для замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

Термин "гиалуроновая кислота" означает перекрестно-сшитую или неперекрестно-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.

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

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

Термин "гиалуроновая кислота" означает перекрестно-сшитую или неперекрестно-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.

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

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

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

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

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

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

Примеры

а) Производство гелей.

Гели неперекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты.

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

Гели перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты.

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.

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.

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

Местные анестетики.

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

Антиоксиданты и дополнительные соединения.

Антиоксиданты или дополнительные соединения растворяют в фосфатном буферном растворе перед их включением в гели перекрестно-сшитой или неперекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты.

Стерилизация.

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

б) Измерения реологических свойств.

Эластические компоненты G' композиций, содержащих перекрестно-сшитую или неперекрестно-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.

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 $0,02 \text{ c}^{-1}$.

В следующих примерах используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; AC - дополнительное соединение; LIDO - лидокаин; MEPI - мепивакаин; PRILO - прилокаин; HA - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

Пример 1.

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

Пример 1-а.

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 $X=0,12$.

Соотношение $[\text{HA}]/[\text{MEPI}]$ или $[\text{HA}]/[\text{LA}]$ находится в диапазоне от 6,67 до 2.

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

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

Таблица 1

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/г)	при- рода	[АС] (мг/г)		
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

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 присутствии мепивакаина, чем лидокаина или прилокаина, независимо от соотношения.

Пример 1-b.

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 $X=0,07$.

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

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

В табл. 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.

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.

Таблица 2

№	LA		Аох		АС		[HA] / [MEPI] или [HA] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/г)	при- рода	[АС] (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

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

Т.к. лучшие результаты получали в присутствии лидокаина или мепивакаина, продолжали исследование, сравнивая результаты, полученные только в присутствии мепивакаина или лидокаина.

Пример 1-с.

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 $X=0,06$.

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

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

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

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.

Таблица 3

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

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.

В примере 1-d проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля неперекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да в концентрации 20 мг/г.

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

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

В табл. 4 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; AC - дополнительное соединение; LIDO - лидокаин; МЕРІ - мепивакаин; HA - гиалуроновая кислота; % η - % улучшения вязкости η относительно референсной композиции.

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.

Таблица 4

№	LA		Aox		AC		[HA] /	% η
	при-рода	[LA] (мг/г)	при-рода	[Aox] (мг/г)	природа	[AC] (мг/г)	[МЕРІ] или [HA] / [LA]	
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	МЕРІ	10	нет	0	нет	0	2	-46

Результаты, полученные в примерах 1-a и 1-c, подтверждают с использованием гиалуроновой кислоты с той же средневзвешенной молекулярной массой, при той же концентрации, но неперекрестно-сшитой, независимо от соотношения.

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.

В примере 2 проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии антиок-

сиданта на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации гелей неперекрестно-сшитой или перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты с разными молекулярными массами, при различных концентрациях и различных степенях перекрестной сшивки.

Пример 2-а.

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

Соотношение [НА]/[МЕПИ] или [НА]/[ЛА] находится в диапазоне от 20 до 2.

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

В табл. 5 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; MAN - маннит; AC - дополнительное соединение; LIDO - лидокаин; МЕПИ - мепивакаин; PRILO - прилокаин; НА - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 5

№	LA		Aox		AC		[НА] /	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Aox] (мг/г)	при- рода	[LA] (мг/ г)	[МЕПИ] или [НА] / [LA]	
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	МЕПИ	1	MAN	35	нет	0	20	19
34	МЕПИ	3	MAN	35	нет	0	6,67	-7
35	МЕПИ	6	MAN	35	нет	0	3,33	-34
36	МЕПИ	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

При эквивалентных концентрациях в присутствии маннита реологические свойства композиций, содержащих гиалуроновую кислоту со средне-взвешенной 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-б.

В примере 2-б проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии антиоксиданта на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля гиалуроновой кислоты со средне-взвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да в концентрации 20 мг/г со степенью перекрестной сшивки $X=0,07$.

Соотношение [НА]/[МЕПИ] или [НА]/[ЛА] находится в диапазоне от 6,67 до 3,33.

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

В табл. 6 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; MAN - маннит; AC - дополнительное соединение; LIDO - лидокаин; МЕПИ - мепивакаин; PRILO - прилокаин; НА - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 6

№	LA		Аох		АС		[НА]/	%
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)	[МЕПИ] или [НА]/[LA]	
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	МЕПИ	3	MAN	35	нет	0	6,67	-23
43	МЕПИ	6	MAN	35	нет	0	3,33	-52
44	PRILO	3	MAN	35	нет	0	6,67	-63

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.

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.

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 $X=0,06$.

Соотношение [НА]/[МЕПИ] или [НА]/[LA] составляет 3,33.

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

В табл. 7 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Аох - антиоксидант; MAN - маннит; АС - дополнительное соединение; LIDO - лидокаин; МЕПИ - мепивакаин; НА - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 7

№	LA		Аох		АС		[НА]/	%
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)	[МЕПИ] или [НА]/[LA]	
45	нет	0	MAN	35	нет	0	n/a	0
46	LIDO	3	MAN	35	нет	0	3,33	-168
47	МЕПИ	3	MAN	35	нет	0	3,33	-95

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.

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

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

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

В табл. 8 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Аох - антиоксидант; MAN - маннит; АС - дополнительное соединение; МЕПИ - мепивакаин; НА - гиалуроновая кислота; % η - % улучшения вязкости η относительно референсной композиции.

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.

Таблица 8

№	LA		Аох		АС		[НА] / [МЕПИ]	% η
	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)	или [НА] / [LA]	
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	МЕПИ	1	MAN	35	нет	0	20	-43
54	МЕПИ	3	MAN	35	нет	0	6, 67	-62
55	МЕПИ	6	MAN	35	нет	0	3, 33	-67
56	МЕПИ	10	MAN	35	нет	0	2	-68

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 неперекрестно-сшитой, независимо от соотношения.

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.

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.

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.

Соотношение [НА]/[МЕПИ] или [НА]/[LA] составляет 6,67.

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

В табл. 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; МЕПИ - мепивакаин; НА - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 9

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

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 присутствии мепивакаина, чем лидокаина, в эквивалентных концентрациях при соотношении [НА]/[МЕПИ] 6,67.

Пример 3-б.

В примере 3-б проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии 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.

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

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

В табл. 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.

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.

Таблица 10

№	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	MAP	0,3	n/a	0
61	LIDO	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	-42
62	MEPI	3	нет	0	MAP	0,3	6,67	-29

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.

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

Пример 4.

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.

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

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

В табл. 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.

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.

Таблица 11

№	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

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.

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

Пример 5-а.

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

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

В табл. 12 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; MAN - маннит; AC - дополнительное соединение; MAP - аскорбилфосфат магния; LIDO - лидокаин; MEPI - мепивакаин; HA - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 12

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

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

Пример 5-б.

В примере 5-б проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков в присутствии маннита и MAP 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.

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

В табл. 13 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA - местный анестетик; Aox - антиоксидант; MAN - маннит; AC - дополнительное соединение; MAP - аскорбилфосфат магния; LIDO - лидокаин; MEPI - мепивакаин; HA - гиалуроновая кислота; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 13

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

Результаты, полученные в примере 5-а, подтверждали с использованием более высокой концентрации MAP.

Пример 6.

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.

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.

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

Таблица 14

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

Результаты, полученные выше, проиллюстрированы на чертеже, являющемся графиком, на котором представлены концентрации лидокаина и мепивакаина как функция времени диализа. На чертеже, на котором представлена массовая концентрация местного анестетика (лидокаина и/или мепивакаина) как функция времени диализа в часах, показано, что кинетика высвобождения лидокаина и мепивакаина является сравнимой.

Таким образом, биодоступное количество местного анестетика является эквивалентным, включен ли лидокаин или мепивакаин.

Пример 7.

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.

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 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.

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

В табл. 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.

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.

Таблица 15

№	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

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.

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.

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

В табл. 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.

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.

Таблица 16

№	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

При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих перекрестно-сшитую 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.

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

Пример 8-а.

В примере 8-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков (без маннита) на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля двунаправленно-перекрестно-сшитой 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 ч 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.

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

В табл. 17 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; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 17

№	LA		Аох		АС		[НА] / [МЕРІ] или [НА] / [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	МЕРІ	3	NA	0	нет	0	6, 67	26

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.

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 ч 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 [НА]/[МЕРІ] или [НА]/[LA] составляет 6,67.

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

В табл. 18 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; % G' - % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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.

Таблица 18

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

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.

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

Пример 9-а.

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.

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

Таблица 19

№	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

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.

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.

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

Таблица 20

№	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

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 присутствии мепивакаина относительно референсной композиции независимо от полиола, включенного в композицию.

Композицией с наилучшими результатами является композиция, содержащая мальтит и мепивакин.

Пример 9-с.

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.

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

Таблица 21

№	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

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 присутствии мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-d.

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.

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

Таблица 22

№	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

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 присутствии мепивакаина относительно референсной композиции.

Пример 9-e.

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

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

Таблица 23

№	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

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

Пример 9-f.

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.

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

Таблица 24

№	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

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 относительно референсной композиции.

Пример 10.

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.

Таблица 25

№	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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стерилизованная водная композиция для применения в качестве биоматериала, содержащая по меньшей мере одну гиалуроновую кислоту и по меньшей мере мепивакаин, отличающаяся тем, что массовое соотношение между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$ составляет $0,1 \leq [HA]/[MEPI] \leq 50$.

2. Стерилизованная водная композиция по п.1, отличающаяся тем, что концентрации мепивакаина

[МЕРІ] составляет от 0,01 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 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 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 изготовления 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 изготовления композиции, инъеклируемой в сустав в качестве замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

11. Набор с гиалуроновой кислотой, содержащий стерилизованную водную композицию для применения в качестве биоматериала 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.

