

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036712**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.10 | (51) Int. Cl. <i>A61K 31/16</i> (2006.01)
<i>A61L 27/16</i> (2006.01)
<i>A61L 27/52</i> (2006.01)
<i>C08F 220/56</i> (2006.01)
<i>C08L 33/26</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201892183 | |
| (22) Дата подачи заявки
2017.03.30 | |

(54) **ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЙ ГИДРОГЕЛЬ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ И/ИЛИ ЛЕЧЕНИИ СИНОВИТА У МЛЕКОПИТАЮЩЕГО**

- | | |
|--|-------------------------------------|
| (31) 16163450.6 | (56) EP-A1-2497468
WO-A1-0216453 |
| (32) 2016.03.31 | |
| (33) EP | |
| (43) 2019.03.29 | |
| (86) PCT/DK2017/050099 | |
| (87) WO 2017/167348 2017.10.05 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КОНТУРА ИНТЕРНЕСНЛ А/С (DK) | |
| (72) Изобретатель:
Анкорина-Старк Иева, Кристенсен
Лисе Ханне (DK) | |
| (74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита или боли, связанной с синовитом, у млекопитающего путем образования дополнительного слоя для синовиальной мембраны, т.е. субсиновиального слоя, и нового слоя синовиальной оболочки. Синовит может возникать в связи с артритом, таким как остеоартрит или ревматоидный артрит, волчанкой или подагрой, и млекопитающее, страдающее от синовита, предпочтительно представляет собой человека, скаковое животное или животное-компаньон.

B1

036712

036712
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего.

Уровень техники изобретения

Синовит представляет собой медицинский термин для обозначения воспаления синовиальной мембраны. Данная мембрана выстилает суставы, которые имеют полости, известные как синовиальные суставы. Данное состояние обычно является болезненным, особенно при движении сустава. Как правило, сустав распухает по причине скопления синовиальной жидкости.

В основном изменения синовиальной мембраны могут быть воспалительными или невоспалительными. К последней группе относятся некоторые доброкачественные опухоли, такие как теносиновальная гигантоклеточная опухоль, липома или синовиальный хондроматоз. Редкие невоспалительные изменения представляют собой группу заболеваний накопления. Воспалительные синовиальные заболевания можно дифференцировать на кристаллическую артропатию, такую как подагра и псевдоподагра, гранулематозные заболевания, такие как туберкулез, саркоидоз и реакции на чужеродное тело, и на большую группу негранулематозного синовита. Данная последняя группа, без сомнения, является наиболее распространенной и часто вызывает сложности при соотнесении гистопатологических наблюдений с определенным диагнозом.

Следовательно, синовит может встречаться в связи с артритом, а также волчанкой, подагрой и другими состояниями. Синовит является более выраженным при ревматоидном артрите, чем при других формах артрита, и, таким образом, может выступать в качестве отличительного фактора, хотя он часто присутствует во многих случаях поражения суставов остеоартритом (ОА).

Вискоапплементарная терапия представляет собой способ инъектирования гелеобразного вещества в сустав. Предполагается, что вещество выступает в качестве добавки к суставной жидкости, таким образом смазывая хрящ и улучшая подвижность суставов. Этот способ лечения, тем не менее, требует постоянного проведения инъекций, при этом преимущества являются лишь временными, поскольку используемые в настоящее время вещества разрушаются в течение периода от недель до месяцев. Вещества, используемые в вискоапплементарной терапии, включают гиалуроновую кислоту или HA (Legend®, Hylartin® и Synacid®, Synvisc, Euflexxa, Supartz и т.д.) и полисульфатированные гликозаминогликаны (PSGAGS), такие как Adequan®.

Полиакриламидный гидрогель (РААГ) известен благодаря своей способности поддерживать клеточный рост *in vitro* и обеспечивать вращение клеток ткани хозяина *in vivo*. Это было зарегистрировано на подкожных мягких тканях мышей, крыс, кроликов, свиней и людей. Интеграция ткани начинается немедленно после инъекции РААГ как разновидность реакции на чужеродное тело на РААГ. Сначала макрофаги и гигантские клетки инородных тел хозяина окружают РААГ и затем захватывают его. В процессе данные клетки постепенно трансформируются в фибробласты и эндотелиальные клетки, которые в конце концов образуют тонкую содержащую сосуды волокнистую сеть внутри РААГ. Однако интеграция РААГ в этих тканях не была ассоциирована с какими-либо внутренними поверхностями полых органов, и РААГ содержал макрофаги и гигантские клетки до 14 месяцев после инъекции.

В WO 02/16453 раскрыто применение полиакриламидного гидрогеля (РААГ) для лечения, например, артрита, где, как считается, лечение основано на смазывающем и амортизирующем эффекте гидрогеля. В WO 2012/123385 раскрыто применение РААГ в лечении и/или предупреждении распухания суставов и/или костного отека у млекопитающего, страдающего от артрита. Ни в WO 02/16453, ни в WO 2012/123385 не раскрыт способ предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего.

Christensen и Daugaard (J. Arthritis 5: 217; 16 сентября 2016 г.) предоставляют описание случая на основании гистологического описания внешнего вида синовиальной мембраны после лечения остеоартрита коленных суставов с помощью инъекций полиакриламидного геля.

Обычные симптомы для всех типов синовита у млекопитающих включают боль различающейся степени у млекопитающих. Симптомы синовита можно лечить с помощью противовоспалительных лекарственных средств, таких как NSAID. Другой возможностью является инъекция стероидов непосредственно в пораженный сустав. Конкретное лечение зависит от лежащей в основе причины синовита. Общим для различных типов существующего лечения является то, что все они обладают недостатками, например краткосрочным лечением, токсичностью и побочными эффектами.

Из этого следует, что существует потребность в альтернативном или улучшенном способе для предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего. А также существует потребность в альтернативном или улучшенном способе для предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего.

Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (РААГ) является пригодным в предупреждении и/или лечении синовита. Не ограничиваясь конкретной теорией, считается, что болеутоляющий эффект, направленный на синовит, обусловлен стабильным, долговременным субсиновальным слоем РААГ, пронизанного тонкими нитями соединительной ткани, и изменениями состава синовиальных клеток или продуцирования цитокинов. Соответственно, в настоя-

шем изобретении неожиданно продемонстрировано образование нового слоя синовиальной оболочки после интеграции РААГ в суставы млекопитающих, который сохранялся на протяжении по меньшей мере 24 месяцев.

Краткое описание изобретения

Таким образом, цель настоящего изобретения относится к предупреждению и/или лечению синовита у млекопитающего. Другой целью настоящего изобретения является предупреждение и/или лечение боли, связанной с синовитом.

В частности, целью настоящего изобретения является обеспечение альтернативного или улучшенного способа предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего, посредством которого решаются или уменьшаются вышеуказанные проблемы предыдущего уровня техники, связанные, например, с краткосрочным лечением, токсичностью и побочными эффектами.

Таким образом, один аспект настоящего изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки.

Другой аспект настоящего изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием нового слоя синовиальной оболочки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием субсиновиального слоя.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя.

Дополнительный вариант осуществления по настоящему изобретению относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

Один вариант осуществления данного аспекта настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием нового слоя синовиальной оболочки.

Один вариант осуществления данного аспекта настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием субсиновиального слоя.

Один вариант осуществления данного аспекта настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего, при этом способ включает введение указанному млекопитающему полиакриламидного гидрогеля с образованием субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

Другой вариант осуществления относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки.

Другой вариант осуществления относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя.

Другой вариант осуществления относится к применению полиакриламидного гидрогеля для получения лекарственного препарата для предупреждения и/или лечения боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показан нормальный коленный сустав кролика, в который инъецировали РААГ, через 10 дней (a, b), через 90 дней (c) и через 180 дней (d). Через 10 дней РААГ все еще присутствовал в полости сразу под синовиальной оболочкой (a, указано стрелкой) и окружен пролиферирующими синовиальными клетками (b, указано стрелкой). Через 90 и 180 дней синовиальная оболочка была неповрежденной (c, d, указано стрелками), и интегрированный РААГ содержал только рассеянные клетки, связанные с хроническим воспалением, тесно сплетенные с волокнистой сетью (d, в кружке). НЕ x60 (a), НЕ x400 (b), НЕ x100 (c), НЕ x300 (d).

На фиг. 2 показан путовый сустав лошади, обработанный с помощью РААГ в отношении ОА, через 3 и 8 месяцев (a, b) и через 24 месяца (c, d). Оболочка синовиальной поверхности отмечена стрелками. Сеть тонких волокон внутри РААГ через 24 месяца обведена в кружок на (d). НЕ x200 (a), НЕ x100 (b), НЕ x60 (c) и окрашивание по Ван Гизону/альциановым синим, x150 (d).

Подробное описание изобретения

РААГ получен, как описано в WO 02/16453 и дополнительно в WO 2012/123385, которые включены в данный документ посредством ссылки. РААГ может предусматривать любой вариант осуществления гидрогеля, как описано в WO 02/16453 и WO 2012/123385.

Как указано выше, один аспект настоящего изобретения относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и/или образования нового слоя синовиальной оболочки.

В связанном аспекте настоящее изобретение относится к полиакриламидному гидрогелю для применения в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и/или образования нового слоя синовиальной оболочки.

В одном варианте осуществления субсиновиальный слой и/или новый слой синовиальной оболочки присутствуют/сохраняются в течение периода не более 1 месяца (М) или больше, например 2 М, например 3 М, например 4 М, например 5 М, например 6 М, например 7 М, например 8 М, например 9 М, например 10М, например 11М, например 12 М, например 13 М, например 14 М, например 15 М, например 16 М, например 17 М, например 18 М, например 19 М, например 20 М, например 21, например 22 М, например 23 М, например 24 М, например 25 М, например 26 М, например 27 М, например 28 М, например 29 М, например 30 М, например 30-35 М, например 35-40 М, например 40-45 М, например 45-50 М, например 50-55 М, например 55-60 М или более 60 М.

Согласно настоящему изобретению образование субсиновиального слоя и образование нового слоя синовиальной оболочки означают, что в суставах после инъекции полиакриламидного гидрогеля по настоящему изобретению в суставную полость организм добавляет/образует новый субсиновиальный слой на поверхности исходной синовиальной мембраны. Другими словами, к синовиальной мембране добавляется дополнительный слой. На поверхности нового субсиновиального слоя, обращенной к суставной полости, образуется/добавляется новый слой синовиальной оболочки. Добавленные как новый субсиновиальный слой в синовиальной мембране, так и новый слой синовиальной оболочки неожиданно являются стабильными и сохраняются в течение очень длительного времени.

В соответствии с настоящим изобретением боль оценивают с применением индекса оценки артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC). Он представляет собой проприетарный набор стандартизированных анкет, применяемых профессионалами в области здравоохранения для оценки состояния пациентов с остеоартритом в области колена и бедра, включая боль, скованность и физическое функционирование суставов. Таким образом, WOMAC применяют для оценки боли в коленном, тазобедренном, локтевом суставах, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах в кистях и стопах, в суставе, связанном с сесамовидной костью, и/или височно-челюстном суставе у людей. Боль у млекопитающих, таких как лошади или собаки, субъективно оценивается ветеринаром.

Предпочтительно полиакриламидный гидрогель, в соответствии с настоящим изобретением, вводят с помощью инъекции в стерильных условиях. В одном варианте осуществления полиакриламидный гидрогель вводят с помощью внутрисуставной инъекции.

Инъекцию РААГ можно проводить под местной анестезией, но местная анестезия не является строгой необходимостью. Тем не менее, процедуру предпочтительно проводят в стерильных условиях. Любые волосы, покрывающие область инъекции, сбривают и тщательно промывают кожу с помощью, например, хлоргексидина и этанола (например, 3 раза попеременно). Затем канюлю вставляют в суставную полость и проверяют с помощью аспирации, что она внутрисуставно расположена надлежащим образом. Как правило, из сустава отсасывают то количество жидкости, которое, по меньшей мере, решено инъецировать, и затем проводят инъекцию необходимого количества РААГ. В РААГ можно включить анти-

биотик с целью предупреждения ятрогенной инфекции сустава.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость.

В другом варианте осуществления 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз, например два раза, например три раза, например четыре раза, например 5 раз, например 6 раз, например 7 раз, например 8 раз, например 9 раз, например 10 раз во внутрисуставную полость. В дополнительном варианте осуществления 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится по меньшей мере 1-2 раза в общей сложности, например 1-5 раз в общей сложности, например 1-10 раз в общей сложности, например 1-15 раз в общей сложности, например 1-20 раз в общей сложности, например 1-30 раз в общей сложности, например 1-40 раз в общей сложности, например даже более 40 раз в общей сложности. Введение можно осуществлять на протяжении периода нескольких лет, например в течение периода 1 года, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 лет.

В еще одном варианте осуществления 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость с равными интервалами, например, один раз каждые 2 недели, например, каждые 4 недели, например, каждые 6 недель, например, каждые 8 недель, например, каждые 10 недель, например, каждые 12 недель, например, каждые 14 недель, например, каждые 16 недель или даже дольше во внутрисуставную полость.

В еще одном варианте осуществления 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость с интервалами, например, один раз каждые 2 недели, например, каждые 4 недели, например, каждые 6 недель, например, каждые 8 недель, например, каждые 10 недель, например, каждые 12 недель, например, каждые 14 недель, например, каждые 16 недель или, например, даже дольше в общей сложности, например, 2 инъекции, например, 3, например, 4, например, 5, например, 6, например, 7, например, 8, например, 9, например, 10 инъекций в общей сложности.

Также 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля можно ввести с помощью инъекции во внутрисуставную полость один раз в год или больше, например два раза, 3 раза, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз каждый год в течение одного года или больше, например, 2, или 3, или 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 9, или 10 лет.

Соответствующее количество полиакриламидного гидрогеля будет находиться в диапазоне от 0,1 до 20 мл, например 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 мл. Однако не следует вводить так много гидрогеля, что сустав расширится. Точное количество будет определяться лечащим врачом или ветеринаром исходя из размера сустава и тяжести синовита.

Предпочтительно вводят количество, составляющее 1-2 мл или больше, например 1-3, например 1-4, например 1-5, например 1-6, например 1-7, например 1-8, например 1-9, например 1-10, например 1-11, например 1-12, например 1-13, например 1-14, например 1-15, например 1-16, например 1-17, например 1-18, например 1-19 мл.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее представляет собой человека, скаковое животное или животное-компаньон. Наиболее соответствующими млекопитающими являются люди, скаковые животные, такие как лошади и верблюды, и животные-компаньоны, такие как кошки и собаки, но также другие млекопитающие, нуждающиеся в лечении, такие как слоны, жирафы, тигры и т.д. В одном предпочтительном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека, лошадь или собаку. В еще более предпочтительном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Можно подвергать лечению любой сустав, пораженный синовитом. Неограничивающие примеры включают коленные, тазобедренные, локтевые суставы, пястно-фаланговые и межфаланговые суставы в кистях и стопах человека, путовый, венечный, пугово-венечный сустав, коленную чашечку и коленный сустав задних конечностей у лошадей и локтевой, коленный и тазобедренный сустав у кошек и собак. Также соответствующим может быть лечение других суставов, таких как связанных с сесамовидными костями и височно-нижнечелюстных суставов.

В другом предпочтительном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой человека, и при этом сустав или суставы, которые подлежат лечению, представляют собой коленный, тазобедренный, локтевой суставы, пястно-фаланговый и межфаланговый суставы в кистях и стопах, сустав, связанный с сесамовидными костями, и/или височно-нижнечелюстной сустав.

В еще одном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой лошадь, и при этом сустав или суставы, которые подлежат лечению, представляют собой путовый, венечный, пугово-венечный суставы, коленную чашечку и/или коленный сустав задних конечностей.

В еще одном дополнительном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой собаку, и при этом сустав или суставы, подлежащие лечению, представляют собой локтевой сустав передней конечности или коленный или тазобедренный сустав задних конечностей.

В еще одном дополнительном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитаю-

шее страдает от синовита.

В одном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее страдает от артрита, такого как остеоартрит или ревматоидный артрит, волчанки или подагры.

Артрит представляет собой группу состояний, предусматривающих повреждение суставов организма. Существует более 100 различных форм артрита. Наиболее распространенная форма - остеоартрит (дегенеративное заболевание суставов) является результатом травмы сустава, инфекции сустава или возраста. Другие формы артрита представляют собой ревматоидный артрит, псориатический артрит и связанные аутоиммунные заболевания. Септический артрит вызван инфекцией сустава.

Остеоартрит (ОА) представляет собой болезненное, изнуряющее заболевание, не имеющее общепринятого лечения. Он характеризуется жаром, болью, распуханием, крепитацией (ощущением или звуком хруста, шуршания, треска под кожей) и снижением амплитуды движения в пораженных суставах. У людей он поражает суставы в руках, коленях, бедрах, хребте и другие. Лошади страдают от остеоартрита суставов прежде всего в венечном, пугово-венечном, путовом, запястном суставах и коленной чашечке, и частота встречаемости зависит от возраста, веса и породы.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой длительное аутоиммунное нарушение, которое прежде всего поражает суставы.

Волчанка или эритематозная волчанка является названием, данным группе аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная система человека становится гиперактивной и атакует нормальные здоровые ткани, такие как суставы.

Подагра (также известная как подагра большого пальца ноги, когда она включает сустав в основании большого пальца ноги) обычно характеризуется повторяющимися приступами воспалительного артрита - краснотой, слабостью, жаром и распуханием сустава.

Независимо от типа артрита, обычные симптомы всех связанных с артритом нарушений включают боль разной степени, распухание, скованность суставов и иногда постоянную боль вокруг сустава(суставов). Основной жалобой индивидуумов, у которых имеется артрит, является боль суставов. Боль часто является постоянной и может быть локализована в пораженном суставе. Боль в результате артрита возникает по причине воспаления, которое появляется вокруг сустава, повреждения сустава вследствие заболевания, ежедневной изнашиваемости и надрыва сустава, мышечного напряжения, вызванного сильными движениями в скованных болезненных суставах, и утомления.

В другом варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее страдает от остеоартрита или ревматоидного артрита.

В дополнительном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее страдает от остеоартрита.

В еще одном дополнительном варианте осуществления по настоящему изобретению млекопитающее страдает от ревматоидного артрита.

Получение полиакриламидного гидрогеля (ПААГ).

Гидрогель можно получать, как описано в WO 02/16453, включенном в настоящий документ посредством ссылки. В дальнейшем полиакриламидный гидрогель может быть сокращенно назван ПААГ.

Гидрогель может предусматривать любой вариант осуществления гидрогеля, как описано в WO 02/16453 и WO 2012/123385. Предпочтительно гидрогель содержит 0,5-25% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля. Гидрогель, как правило, дополнительно содержит по меньшей мере 75% по весу апирогенной воды или солевого раствора, предпочтительно апирогенной воды.

Гидрогель можно получать с помощью объединения акриламида и мономеров, обеспечивающих сшивание, инициации полимеризации путем радикальной инициации и промывания с помощью апирогенной воды или солевого раствора, при этом для объединения применяются такие количества и промывание осуществляют таким образом, чтобы получать приблизительно 0,5-25% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля. Полученный таким образом гидрогель является биостабильным и биосовместимым и не поглощается организмом.

Как правило, гидрогель получают посредством объединения акриламида и сшивающего средства, такого как N,N'-метиленабисакриламида, в молярном соотношении от 150:1 до 1000:1. Сшивающее средство, такое как N,N'-метиленабисакриламид, служит для обеспечения сшивания между цепями полимера, и молярное соотношение может изменяться для получения различных значений плотности сшивания гидрогеля. Условия получения гидрогеля можно модифицировать в соответствии, например, с природой сустава, в который гидрогель подлежит инъекции. Необходимые реологические свойства, такие как упругость, можно контролировать, по меньшей мере, отчасти с помощью содержания гидрогеля по весу твердого вещества. Гидрогель по настоящему изобретению содержит приблизительно 0,5-25% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля. В подходящих вариантах осуществления по настоящему изобретению гидрогель содержит менее 15% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля, предпочтительно менее 10% по весу, более предпочтительно менее 7,5% по весу, даже более предпочтительно менее 5%, наиболее предпочтительно менее 3,5% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля.

Объединение предусматривает объединение компонентов в виде реагентов - акриламида и сши-

вающего средства, такого как N,N'-метиленакриламид, как правило, дегазированных и, как правило, таким образом, чтобы минимизировать контакт с оператором. Компоненты в виде реагентов могут быть необязательно объединены ранее с образованием инертной смеси. Инертная смесь представляет собой такую, где между реагентами, представляющими собой компоненты, не протекает химическая реакция. Объединение предусматривает объединение акриламида, сшивающего средства, такого как N,N'-метиленакриламид, и компонента, представляющего собой инициатор радикальной полимеризации, для инициации полимеризации. В подходящем варианте осуществления инертную предварительную смесь акриламида, сшивающего средства, такого как N,N'-метиленакриламид, и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (TEMED) объединяют с раствором инициатора, представляющего собой персульфат аммония (AMPS). Однако компоненты можно объединять в виде отдельных веществ или в виде альтернативных множественных предварительных смесей.

Акриламид и сшивающее средство, такое как N,N'-метиленакриламид, подходящим образом объединяют в молярном соотношении от приблизительно 150:1 до 1000:1, как правило, от приблизительно 150:1 до 900:1, предпочтительно от приблизительно 175:1 до 800:1, более предпочтительно от приблизительно 200:1 до 600:1, наиболее предпочтительно от 250:1 до 600:1. Как показано в табл. 2 и 3, можно контролируемым образом получать гидрогели с различным содержанием по весу твердого вещества и реологическими свойствами. Гидрогель, характеризующийся необходимыми реологическими характеристиками, был получен посредством объединения акриламида и N,N'-метиленакриламида в соотношении, составляющем приблизительно 250:1, приблизительно 260:1, приблизительно 270:1, приблизительно 280:1, приблизительно 290:1, приблизительно 300:1, приблизительно 310:1, приблизительно 320:1, приблизительно 330:1, приблизительно 340:1, приблизительно 350:1, приблизительно 360:1, приблизительно 370:1, приблизительно 380:1, приблизительно 390:1, приблизительно 400:1, приблизительно 410:1, приблизительно 420:1, приблизительно 430:1, приблизительно 440:1, приблизительно 450:1, приблизительно 460:1, приблизительно 470:1, приблизительно 480:1, приблизительно 490:1 и приблизительно 500:1.

Особенно в варианте осуществления, где гидрогель инъецируют в сустав, упругость гидрогеля имеет важное значение. В предпочтительном варианте осуществления гидрогель по настоящему изобретению характеризуется модулем упругости, составляющим приблизительно 1-200 Па, например приблизительно 2-175 Па, как правило, приблизительно 5-150 Па, например 10-100 Па. Специалисты в области техники будут осведомлены, как получать гидрогель с подходящей упругостью для предполагаемого применения. См. также примеры ниже, в которых описано получение гидрогелей с низкой, средней и высокой упругостью.

Гидрогель содержит по меньшей мере 75% по весу апиrogenной воды или солевого раствора, предпочтительно апиrogenной воды. В подходящем варианте осуществления по настоящему изобретению гидрогель содержит по меньшей мере 80% по весу апиrogenной воды или солевого раствора, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90%, даже более предпочтительно по меньшей мере 95% по весу апиrogenной воды или солевого раствора.

Подходящий солевой раствор характеризуется осмолярностью, подобной осмолярности интерстициальной жидкости. Подходящие солевые растворы включают без ограничения группу, состоящую из 0,25-1% водного раствора хлорида натрия, раствора Рингера-Локарта, раствора Эрла, раствора Хенкса, среды Игла, 0,25-1% раствора глюкозы, раствора хлорида калия и раствора хлорида кальция. В предпочтительном варианте осуществления солевой раствор представляет собой 0,8-1% водный раствор хлорида натрия, например 0,8, 0,9 или 1% водный раствор хлорида натрия, наиболее предпочтительно приблизительно 0,9% водный хлорид натрия.

Специалисту в области техники будет очевидно, что в варианте осуществления, где солевой раствор применяют либо для получения РААГ, и/или для промывания РААГ, содержание по весу твердого вещества РААГ будет выше, чем вклад за счет полиакриламида, но, как правило, не более дополнительно 1%.

В особенно подходящем варианте осуществления по настоящему изобретению гидрогель содержит приблизительно 2,5% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля и приблизительно 97,5% апиrogenной воды.

Апиrogenную воду или солевой раствор применяют для промывания гидрогеля в процессе промывания. Процесс промывания предназначен отчасти для удаления всех мономеров, представляющих собой акриламид и сшивающее средство, такое как N,N'-метиленакриламид, до следовых количеств. Данные мономеры являются токсичными для пациента, а также негативно влияющими на стабильность гидрогеля. Процесс промывания предпочтительно является таким, что концентрации оставшихся мономеров, представляющих собой акриламид и сшивающее средство, такое как N,N'-метиленакриламид, составляют менее 50 ppm, более предпочтительно менее 40 ppm, например менее 30 ppm, наиболее предпочтительно менее 20 ppm, как правило, менее 10 ppm, особенно предпочтительно менее 5 ppm.

Сшивающие средства.

Гидрогель в соответствии с настоящим изобретением может содержать сшивающее средство, выбранное из группы, состоящей из N,N'-метиленакриламида, N,N'-этиленакриламида, этилен-

бис(оксиэтиленнитрил)тетраацетоксида, этиленбис(оксиэтиленнитрил)тетрауксусной кислоты и их смесей. В одном варианте осуществления указанное сшивающее средство выбрано из группы, состоящей из N,N'-метиленабисакриламида, N,N'-этиленабисакриламида и их смесей. В дополнительном варианте осуществления указанное сшивающее средство представляет собой N,N'-метиленабисакриламид.

Следует отметить, что варианты осуществления и характеристики, описанные в контексте одного из аспектов настоящего изобретения, также применимы к другим аспектам настоящего изобретения.

Все ссылки, приведенные в настоящей заявке, включены в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

Настоящее изобретение далее будет описано более подробно в следующих неограничивающих примерах.

Примеры

Пример 1. Получение гидрогеля.

Получение гидрогеля.

РААГ представляет собой полиакриламидный гель, изготовленный посредством полимеризации мономеров, представляющих собой акриламид (AM) и N,N'-метиленабисакриламид (bisAM). Конечный продукт может характеризоваться разными модулями упругости.

Гидрогель обычно содержит примерно 95% воды. Концентрация мономеров, представляющих собой акриламид и N,N'-метиленабисакриламид, как было показано, составляла менее 10 ppm и являлась достаточной для обеспечения необходимой стабильности конечного продукта, часто менее 5 ppm.

Конечный продукт должен соответствовать в отношении pH, отсутствия тяжелых металлов, индекса рефракции, стабильности, отсутствия пирогенов, а также должен быть стерильным, практически инертным и по сути не содержать мономеров.

Получение 1.1.

Синтетическое получение подходящим образом предусматривает следующие операции.

1. Получали две смеси: A1 и A2. A1 содержала воду, акриламид, N,N'-метиленабисакриламид, N,N,N',N'-тетраметиленаэтилендиамин (TEMED). A2 содержала воду и персульфат аммония.

2. Две смеси объединяли в следующем соотношении: 1990 мл A1 и 10 мл A2, хранили при 45°C и дегазировали с помощью азота в течение 20 с.

3. Реакционную смесь выливали в несколько 100 мл химических стаканов.

4. Обеспечивали протекание полимеризации в течение 0,5-1,5 ч.

5. Извлекали гель.

6. Остаточные мономеры удаляли и с помощью уравнивания в воде WFI в течение 92 ч, при этом меняли воду несколько раз, как правило, 8 раз в течение 92 ч.

7. Очищенные гели гомогенизировали с помощью измельчения с применением вертикально осциллирующей решетки.

8. Заполняли шприц материалом, представляющим собой гомогенизированный гель.

9. Проводили автоклавирование шприца.

Обычный способ получения гидрогеля можно кратко изложить следующим образом.

Получение 1.2.

Краткое описание способа.

Гель получали с помощью смешивания водного раствора мономера, представляющего собой акриламид (AM) и N,N'-метиленабисакриламид (bisAM) в качестве сшивающего средства, с N,N,N',N'-тетраметиленаэтилендиамином (TEMED) в качестве совместного инициатора и персульфатом аммония (AMPS) в качестве инициатора свободной радикальной полимеризации (редокс-система). Полимеризация начиналась с помощью дегазирования массы раствора азотом. После конечной полимеризации гель переносили в бак для промывания с поддонами в виде сети, на которые помещали гель. Во время промывания водой гель набухал, и остатки мономеров удаляли. Набухший гель подавали и откачивали из него воздух в аппарате для заполнения, который помещал гель в шприц, который автоклавировали. Были получены два альтернативных состава, состав с наиболее низкой упругостью и наиболее высокой упругостью.

Таблица 1

Химический компонент	С наиболее низкой упругостью	С наиболее высокой упругостью
Акриламид	502 г	547 г
N,N'-Метиленабисакриламид	2,2 г	4,6 г
TEMED	3,0 г	2,6 г
AMPS	5,4 г	5,0 г
Апирогенная вода	Добавляли 10 литров	Добавляли 10 литров

Выше указаны обычные способы получения гидрогеля, и их можно регулировать в определенных пределах.

Получение 1.3.

Полиакриламидные составы, полученные с помощью способа поточного сшивания.

Особенно интересный способ получения гидрогелей по настоящему изобретению предусматривает способ поточного сшивания. Два отдельных и в результате дегазированных потока, один из которых представляет собой предварительную смесь акриламида, N,N'-метиленабисакриламида (сшивающее средство) и TEMED, другой представляет собой раствор инициатора AMPS, закачивали в статический миксер для перемешивания, химической инициации и последующей экструзии ниже по потоку в трубчатый реактор, изготовленный из тефлона или стали, в котором происходит полимеризация. Промывка геля облегчалась благодаря большой площади поверхности геля из реактора.

С помощью выбора концентраций мономера, сшивающего средства и инициатора и их относительных молярных соотношений, а также путем регулирования скоростей двух потоков и значений температуры полимеризации можно получать гели, которые отличаются в степени сшивания и содержании твердого вещества.

Получение 1.4.

Реагенты объединяли в соотношениях, описанных в табл. 2, 3 и 4, и промывали, как описано в таблице (с помощью апиригенной воды, если не указано иное), с получением составов с низкой, средней и высокой упругостью. Получали гидрогели с содержанием полиакриламида по весу твердого вещества, составляющим от 0,5 до 25%.

Таблица 2

Параметры осуществления способа и характеристики полученного в результате геля:
составы с низкой упругостью

	lv1	lv2	lv3	lv4	lv5	lv6	lv7 ^d	lv8 ^e
Время промывания (ч.)	a)	19,5	73,75	2	94,3	72,8	93,6	93,9
Сухое вещество ⁱ (%)	2,55	2,08 2,36	2,63 2,58 2,09	2,87 2,67	2,89 2,82	3,15 2,90	3,68 3,57	3,17 3,52
Молярное соотношение AM:bisAM	b)	976	700	488	366	3239	488	488
Молярное соотношение AM + bisAM: TEMED	252	252	253	251	252	49	52	52
Молярное соотношение AM + bisAM: AMPS	298	299	298	298	298	299	298	298
Количество остаточных мономеров в ppm	c)	89	5	97	2	5	1,4	0,97
Упругость, G' в Па	0,16	5,23	14,3 20,1	26,6	57,05	71,7	39,2	28,5
Время образования геля (мин.)	Жидкость	Очень вязкая жидкость	12	2	2	2	2,5	2,5

	lv9	lv10	lv11	lv11	lv12
Время промывания (ч.)	121	96,4			
Сухое вещество (%)	2,18	(5,10)f	(10,2) f	(10,1)f	(20,2)f
Молярное соотношение AM:bisAM	701	701	488	488	488
Молярное соотношение AM + bisAM: TEMED	252	252	252	504	2016
Молярное соотношение AM + bisAM: AMPS	298	298	298	596	2385
Количество остаточных мономеров в ppm	0,97				
Упругость, G' в Па	28,5	11,1	(911)g	(1240)g	(9460)g
Время образования геля (мин.)		3,17	0,00	1,21	3,5 h

a) Материал был жидким, поэтому промывание представляло собой разбавление.

b) Бесконечное.

- с) Поскольку промывание являлось не удалением, а разбавлением, содержание остаточных мономеров просто снижалось с помощью фактора разбавления (от 508 до 254 ppm).
- д) Заливку и промывание осуществляли с помощью 0,9% водного раствора NaCl.
- е) Заливку водой; промывание осуществляли с помощью 0,9% водного раствора NaCl.
- ф) Значения перед промыванием - промывание обычно уменьшает значение на 30-55%.
- г) Значения перед промыванием - промывание обычно уменьшает значение на 20-40%.
- h) Высокочувствительный к надрезу.
- и) Вариации в значениях могут быть из-за методик проведения измерения или размещения в партии, из которой брали образец.

Таблица 3

Параметры осуществления способа и характеристики полученного в результате геля:
составы со средней упругостью

	mv1	mv2	mv3	mv4	mv5
Время промывания (ч.)	97	211,5	96	94,8	90,3
Сухое вещество (%)	3,14	2,49	3,25	3,29	3,22
Молярное соотношение AM:bisAM	310	310	290	289	289
Молярное соотношение AM + BISAM: TEMED	252	252	252	251	252
Молярное соотношение AM + BISAM: APS	299	299	299	299	299
Количество остаточных мономеров в ppm	1,6		1,5		
Упругость, G' в Па	108,5		129	133,5	
Время образования геля (мин.)	2,5	2,5	2,18		

Таблица 4

Параметры осуществления способа и характеристики полученного в результате геля:
составы с высокой упругостью

	hv1	hv2	hv3	hv4	hv5
Время промывания (ч.)	119,5	516	122	95,5	116,7
Сухое вещество (%)	3,47	2,5	3,56	3,83	3,42
Молярное соотношение AM:bisAM	260	260	260	260	260
Молярное соотношение AM + bisAM: TEMED	315	315	604	313	314
Молярное соотношение AM + bisAM: AMPS	376	376	755	375	376
Количество остаточных мономеров в ppm	0,2				
Упругость, G' в Па	343	274		314,5	
Время образования геля (мин.)	2,18	2,18	7,5		

Пример 2. Исследование интеграции РААГ (полиакриламидного гидрогеля) в суставы животных.

Целью данного гистопатологического исследования являлось изучение того, интегрируется ли и, если да, то где именно, внутрисуставная инъекция РААГ в нормальных и суставах с ОА животных, и сохраняется ли данная интеграция с течением времени.

Способы.

Изучали два типа суставов животных. Во-первых, авторы проводили проспективное продольное контролируемое исследование на нормальных коленных суставах у кроликов и, во-вторых, осуществляли посмертное изучение суставов с ОА лошадей, которые подвергали лечению с помощью РААГ в различные периоды времени перед смертью. РААГ, используемый во всех этих случаях, представлял собой Aquamid Reconstruction® (Contura International A/S, Себорг, Дания). Одобрение этического комитета было получено от Датской организации по благополучию животных (dyreforsogstilsynet, reference J.nr. 2010/561-1774).

Проспективное сравнительное исследование в нормальных суставах кролика.

Всего использовали 10 двухлетних новозеландских белых кроликов. Первые 4 получали инъекции 2,5% РААГ в правое колено и солевого раствора в левое колено в качестве контроля. Оставшиеся 6 кроликов также получали инъекции РААГ в правое колено, а в левое колено они получали гиалуроновую кислоту (НА, Dugolane 20 мг/мл, Galderma, Швейцария) в качестве контроля. Объем инъецированного РААГ, соляного раствора или НА составлял 0,3 мл на колено. Его вводили после того, как отсасывали несколько капель суставной жидкости. За кроликами проводили ежедневное наблюдение за их самочувствием и их вес измеряли один раз в неделю, а их содержали в стандартных условиях парами. Первые 4 кроликов (контрольная группа с солевым раствором) умерщвляли через 10 дней. Оставшихся 6 кроликов умерщвляли по 2 за раз через 3, 6 и 12 месяцев. У всех 10 кроликов удаляли коленные суставы и исследовали макроскопически. Все синовиальные, хрящевые, сухожильные и жировые ткани сустава удаляли и обрабатывали для гистопатологического исследования с применением Н&Е и окрашивания по Ван Гизону/альциановым синим в качестве тканевых маркеров.

Исследование суставов с остеоартритом у лошади.

Данное исследование включало 7 лошадей (возрастом 5-13 лет, в среднем 10 лет), которые в общем представляли 13 суставов с диагностированным ветеринаром ОА, которые были обработаны с помощью РААГ. Пять суставов с ОА выступали в качестве контроля. Лошади представляли собой часть большого проспективного клинического исследования, проводимого в 3 различных конных центрах, в котором было введено 1-4 (в среднем 2) мл РААГ на колено, и в котором эффект обработки наблюдали после операции в течение периода не более 2 лет. Гистопатологическое изучение осуществляли на суставах ног лошадей, которые умерли в течение этого периода. Обработка с помощью РААГ была проведена в промежутке от 7 дней до 2 лет ранее. Всем лошадям провели эвтаназию по причинам, не связанным с обработкой РААГ. После препарирования и макроскопического изучения суставов все синовиальные ткани, представляющие внутреннюю капсулу, обычным образом фиксировали, заливали парафином и окрашивали для световой микроскопии. Образцы из хряща также изучали (по 2 из каждого сустава).

Результаты.

Исследование на кроликах.

Кролики с нормальными суставами были все здоровы на момент инъекции и оставались таковыми во время исследования без изменений в движении суставов (например, ограничения активности или хромоты) в любое время. При общем изучении различий не обнаружили, за исключением 2 случаев легкого кровоизлияния капсулы в месте инъекции. После вскрытия суставной полости как синовиальная жидкость, так и внутренняя синовиальная капсула показались немного утолщенными на обработанной РААГ стороне по сравнению со стороной, обработанной солевым раствором, на день 10. Нельзя было установить каких-либо макроскопических различий между обработанными РААГ и НА суставами на любой момент времени.

С помощью световой микроскопии на обработанной РААГ стороне на день 10 был показан новый слой синовиальной оболочки, который был в 5-10 раз толще, чем на стороне, в которую инъецировали солевой раствор (фиг. 1a), благодаря РААГ, содержащему пролиферирующие синовиальные клетки (фиг. 1b).

В дни 90, 180 и 360 синовиальный слой был все еще утолщенным до не более 10 раз на обработанной РААГ стороне (фиг. 1c), и синовиальная оболочка находилась сверху РААГ, обращенного к полости. К этому моменту только рассеянные синовиальные клетки были видны внутри РААГ, тесно сплетенные с сетью тонких волокон (фиг. 1d, и РААГ не был обнаружен внутри суставной полости (фиг. 1c и 1d).

Результаты.

Исследование на лошадях.

Макроскопические наблюдения: венечный, путовый и коленный суставы были обработаны РААГ. Три необработанных венечных сустава и 2 путовых сустава выступали в качестве контролей. После вскрытия суставной полости образование остеофитов и/или дефекта(дефектов) хряща различной степени можно было увидеть лишь в 3 из 5 обработанных путовых суставов. РААГ выглядел как толстое, гладкое, блестящее желтое вещество или, в венечном суставе, как небольшие прозрачные отложения вдоль внутренней части переднего продольного сухожилия, обращенного к полости. Свободный РААГ внутри полости нельзя было отличить от суставной жидкости невооруженным глазом.

Наблюдения при световой микроскопии: за короткий период, через 1 и 2 недели после обработки РААГ выглядел как внутренний слой внутри синовиальной оболочки, тесно сплетенного с пролифери-

рующими синовиальными клетками, аналогично гистологической картине, наблюдаемой в модели кролика. Через 1 месяц синовиальные клетки по-видимому переместились в направлении поверхности, и через 3 месяца различимый слой синовиальных клеток сформировался на поверхности интегрированного РААГ (фиг. 2a). Сходную картину обнаруживали через 8 месяцев (фиг. 2b) и через 24 месяца (фиг. 2c и 2d). В целом, не было обнаружено снижения толщины мембраны для интегрированного РААГ, и при более высоком увеличении можно было увидеть, что РААГ материализовался в виде толстой интегрированной зоны вначале с разбросанными воспалительными клетками, возможно синовиальными клетками (фиг. 2a), а позднее с сетью тонких волокон и очень небольшим количеством воспалительных клеток (фиг. 2d).

Краткое изложение результатов.

Интеграция инъецированного РААГ являлась очевидной на день 10 у кролика и ко дню 14 у лошади с пролиферацией и инвазией синовиальных клеток в РААГ. Ко дню 90 в суставах кролика и ко дню 30 в суставах лошади РААГ образовал субсиновиальный слой, который был пронизан тонкими нитями соединительной ткани с сосудами и покрыт новой синовиальной оболочкой, обращенной к суставной полости. Данная гистологическая картина сохранялась в течение не более 2 лет после инъекции в суставы лошади.

Заключение.

Внутрисуставная инъекция РААГ приводит к образованию стабильного, долговременного субсиновиального слоя РААГ, пронизанного тонкими нитями соединительной ткани. Кроме того, инъецированный РААГ не содержал макрофагов и гигантских клеток. Гигантские клетки могут возникать в ответ на инфекцию, и их присутствие в данном контексте могло быть, соответственно, признаком воспаления или нестабильной интеграции РААГ. Таким образом, настоящее изобретение неожиданно и уникальным образом продемонстрировало образование обезболивающего нетоксичного долговременного и стабильного нового слоя синовиальной оболочки после интеграции РААГ, который не содержал гигантских клеток ни в какой момент времени (фиг. 1 (a, c, d) и 2 (a-d)).

Не ограничиваясь какой-либо теорией, было обнаружено, что изменения в составе синовиальных клеток или продуцировании цитокинов являются тем, что обеспечивает предупреждение и/или лечение болезненного синовита у млекопитающего. Следовательно, внутрисуставный РААГ присутствует в синовиальной оболочке сустава и сохраняется с течением времени.

Пример 3. Клиническое исследование в отношении балла по шкале боли у человека в суставах с остеоартритом.

Краткое описание клинического исследования.

Название испытания. Ретроспективное и проспективное наблюдательное исследование Aquamid Reconstruction® у пациентов с остеоартритом колена.

Период испытания.

Пациентов подвергали лечению с марта 2010 г. до января 2015 г. и наблюдали в течение по меньшей мере 12 недель после лечения.

Цели.

Первоочередной целью являлась оценка результатов лечения относительно исходного уровня в баллах по подшкале боли WOMAC минимум через 12 недель после лечения с помощью Aquamid Reconstruction®.

Второстепенными целями являлись: 1) оценка результатов лечения относительно исходного уровня общего балла по шкале WOMAC и баллов по подшкалам скованности и функциональности; 2) оценка субъективного ощущения пациентом эффективности лечения минимум через 12 недель после инъекции Aquamid Reconstruction®.

Методология.

Исследование представляло собой неинвазивное продольное исследование пациентов, которых лечили не предусмотренным инструкцией способом с помощью Aquamid Reconstruction от остеоартрита коленных суставов.

Исследование состояло из ретроспективной части, в которой получали демографические и исходные характеристики из медицинских записей, и проспективной продольной части, в которой пациенты с исходным баллом по подшкале боли WOMAC могли принимать участие в исследовании. Для проспективной части большую часть данных собирали из индивидуальных регистрационных карт пациентов. Пациентов наблюдали минимум 12 недель после лечения с помощью Aquamid Reconstruction®.

Количество пациентов.

Включили 24 пациента, в целом, с 32 коленными суставами, подвергавшимися лечению.

Диагноз и критерии включения.

Чтобы подходить для данного исследования, пациенты должны

1) быть подвергнуты лечению с помощью Aquamid Reconstruction® от остеоартрита коленных суставов с субъективными симптомами, такими как боль, опухание, избыточная жидкость и ограничение в движениях суставов, и классифицироваться как имеющие остеоартрит от умеренной до тяжелой степени

в соответствии с критериями, установленными Американской коллегией ревматологии, и у которых ранее другие виды лечения не имели результата;

2) подписать форму информированного согласия.

Критерии оценки.

Эффективность. Первичная конечная точка эффективности представляет собой изменение балла по подшкале боли WOMAC относительно исходного уровня по меньшей мере через 12 недель наблюдения.

Вторичные конечные точки эффективности представляют собой изменение общего балла по шкале WOMAC и баллов по подшкалам скованности и функциональности относительно исходного уровня по меньшей мере через 12 недель, а также субъективное ощущение пациентом эффективности лечения.

Результаты.

Эффективность. Было обнаружено статистически значимое улучшение в среднем значении изменения балла по подшкале боли WOMAC ($P=0,0002$) и в каждой из трех вторичных конечных точках эффективности (общего балла по шкале WOMAC и баллов по подшкалам скованности и физической функции) относительно исходного уровня до последнего контрольного визита ($P=0,0012$), ($P=0,0008$) и ($P=0,0048$) соответственно.

Безопасность. О серьезных неблагоприятных явлениях не сообщалось. Легкие и временные неблагоприятные эффекты, характерные для инъекции, такие как опухание и дискомфорт, наблюдали у нескольких пациентов во время и после операции, но не отмечали серьезных осложнений, таких как инфекции. Никто из пациентов не отмечал дискомфорта/неблагоприятных явлений при проведении контроля.

Заключение.

Aquamid Reconstruction® является эффективным и безопасным средством лечения для пациентов с остеоартритом коленного сустава с сохраняющимся эффектом.

Подробное описание клинического исследования.

Aquamid Reconstruction® (AR) представляет собой полиакриламидный гидрогель (РААГ).

1. Предпосылки.

С марта 2010 г. до января 2015 г. 24 пациентам с ОА коленного сустава на основании критериев, установленных Американской коллегией ревматологии, инъекцировали AR. В общей сумме 32 коленных сустава подвергались лечению с помощью AR. Перед инъекцией диагноз ОА определяли с помощью рентгена и тяжести ОА давали оценку в соответствии с системой Келгрена и Лоуренса, которая состоит из 5 баллов (0 - нет; 1 - под сомнением; 2 - минимальный; 3 - средний; 4 - тяжелый).

Конечные точки эффективности представляют собой изменение баллов по подшкалам и общего балла по шкале WOMAC и субъективное ощущение пациентом результата по меньшей мере через 12 недель после первоначального лечения.

Лечение с помощью Aquamid Reconstruction® у пациентов с ОА в коленных суставах осуществляли не предусмотренным инструкцией способом у пациентов, у которых отсутствовал надлежащий ответ на другие виды лечения (нефармакологические и фармакологические), и кто выразил желание в отношении лечения, при котором они могли отсрочить или потенциально полностью избежать полной замены коленного сустава.

1.1. Исследовательское средство.

AR содержит 2,5% полиакриламида и 97,5% апирогенной воды. AR является биосовместимым, не подвергается биоразложению, стабильным и стерильным.

Гель предоставлен в стерильном, предварительно заполненном 1 мл запечатанном шприце. Гель инъекцировали внутрисуставно с помощью стерильной иглы 21G×2 дюйма (0,8×50 мм).

Гель следует хранить в сухих условиях при нормальной комнатной температуре (до 30°C). Он предназначен лишь для однократного применения. Перед инъекцией следует проверить, что упаковка не повреждена и не имеет визуальных изменений.

1.2. Способ введения.

Следующий подход применяли в отношении всех пациентов, которым инъекцировали AR.

Процедуру осуществляли в асептических условиях. Перед проведением инъекции место инъекции протирали в радиусе по меньшей мере 5 см вокруг места инъекции с помощью хлоргексидина и спирта попеременно три раза с одноминутным интервалом. Инъекцию делали в суставное пространство. Если присутствовал суставной выпот, его удаляли перед инъекцией с применением той же иглы. Применяли иглу 21G×2" (0,8×50 мм).

Инъекцию гидрогеля проводили под местной анестезией (вводимой как внутрь сустава, так и непосредственно в место инъекции).

Инъекцирование осуществляли с помощью ультразвука в латеральном проксимальном углублении. Пациенты либо лежали, либо сидели с согнутым под углом 80-90° коленом.

Шприц, иглу и любой неиспользованный материал выбрасывали после проведения сессии лечения.

1.3. Дозирование.

Первоначально инъекцировали 1-5 мл. Если не была достигнута достаточная эффективность, инже-

цировали еще 1-6 мл минимум через две недели. Некоторые пациенты получали не более 3 инъекций. См. табл. 6.

1.4. Схема испытания.

Данное неинвазивное исследование состояло из ретроспективной части, где данные по истории получали из медицинских записей пациентов, и контрольной части, где данные собирали проспективно во время контрольных визитов. Данные в отношении инъекций AR и связанные данные собирали как часть обычной клинической работы, поэтому не планировали конкретных интервалов для контроля, не следовали строгому расписанию проведения оценки.

Включали пациентов, которые имели исходный балл по шкале WOMAC и за которыми наблюдали в течение по меньшей мере 12 недель после первоначальной инъекции AR. Следующие данные, зафиксированные перед и/или после лечения, получали из медицинских записей пациентов и CFR:

дата(даты) лечения;

демографические характеристики (возраст, пол, рост, вес);

тяжесть остеоартрита коленных суставов (оценка по Келлгрэну-Лоуренсу);

другие виды лечения/вмешательства перед лечением с помощью AR;

подробности касательно лечения (инъецированный объем);

баллы по шкале WOMAC;

субъективное ощущение результатов лечения;

осложнения/неблагоприятные явления.

Пациенты либо приходили в клинику, либо общались по телефону для заполнения опросника по WOMAC и предоставления своего субъективного ощущения эффективности лечения, а также предоставления информации касательно любых осложнений/медицинских проблем, которые у них могли быть после лечения с помощью AR.

1.5. Критерии включения.

Для получения лечения с помощью AR пациент должен был соответствовать следующим критериям:

1) OA коленного сустава на основании критериев, установленных Американской коллегией ревматологии;

2) подписанная форма информированного согласия.

2. Эффективность.

2.1. Индекс оценки остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC).

Индекс оценки остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) представляет собой специфический для заболевания опросник, предназначенный для заполнения пациентами с остеоартритом тазобедренного и/или коленного сустава с целью оценки боли, скованности и физической функции. Опросник WOMAC доступен в формате шкалы Ликерта из 5 пунктов и 100 мм визуальной аналоговой шкалы (VAS). Ответы по шкале VAS и шкале Ликерта коррелируют в большой степени, тем не менее, считается, что шкала Ликерта является более легкой для обращения, поскольку пациенты лучше понимают клетки для отметки галочкой, ассоциированные со словом или фразой, чем обозначение крестиком на непрерывной линии. В версии шкалы Ликерта, которую применяли для всех пациентов, применяли следующие обозначения для всех пунктов: нет, легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая. Они соотносятся с исходной шкалой 0-4.

Баллы суммировали по пунктам в каждой подшкале, при этом возможные диапазоны являлись следующими: боль = 0-20, скованность = 0-8, физическая функция = 0-68. Общий балл по шкале WOMAC получали путем суммирования пунктов для всех трех подшкал. Более высокие баллы по шкале WOMAC обозначают худшие боль, скованность и функциональные ограничения. Наиболее высокий возможный суммарный балл равнялся 96.

Индекс оценки остеоартрита по WOMAC состоял из 24 пунктов, разделенных на 3 подшкалы.

Боль (5 пунктов): во время ходьбы, при ходьбе по лестнице, в кровати, в положении сидя или лежа и в положении стоя.

Скованность (2 пункта): сразу после пробуждения и позднее в течение дня.

Физическая функция (17 пунктов): при ходьбе по лестнице, вставая из положения сидя, в положении стоя, при нагибании, при ходьбе, при посадке/выходе из автомобиля, при осуществлении покупок, при надевании/снятии носков, поднимаясь с кровати, лежа в кровати, при усаживании в ванну и вылезании из ванны, в положении сидя, при усаживании на унитаз или вставании с унитаза, при выполнении тяжелых домашних обязанностей, при выполнении легких домашних обязанностей.

Опросник, который можно было заполнять лично, по телефону или с помощью компьютера, в первую очередь, заполняли в клинике, когда пациенты приходили для контрольных визитов, но в некоторых случаях заполняли по телефону.

2.2. Субъективное ощущение пациентов.

Пациентов просили отметить свое ощущение относительно результатов лечения путем выбора одного из четырех вариантов, чтобы описать свое состояние: отсутствие боли (излечение), улучшение, отсутствие изменений, ухудшение.

Кроме того, их спрашивали, производили ли им полную замену коленного сустава.

2.3. Безопасность.

При каждом контрольном визите пациентов спрашивали о наличии АЕ/проблем медицинского характера с момента инъекции АР. Любые осложнения или проблемы медицинского характера фиксировали в CRF. Осложнения/АЕ во время операции и после операции, если они имели место, отмечали в медицинских записях.

3. Статистическая методика.

3.1. Оценка размера выборки.

Число пациентов определяли с помощью доступных данных. Следовательно, ни оценка размера выборки, ни расчет показателей осуществлены не были.

3.2. Общий подход к предоставлению результатов.

Собранные данные обобщали с применением описательной статистики. Описательная статистика для непрерывных параметров включала, где применимо, число наблюдений (n), число пропущенных наблюдений (nmiss), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медианное значение, минимальное (min) и максимальное (max) значения, при этом категориальные параметры включали частоту и процентную долю.

Оценки, где применимо, представлены с 95% доверительными интервалами. Коррекция для множественности не применялась. Формальная проверка гипотез не проводилась.

3.3. Анализ и представление конечной точки эффективности.

Первичная конечная точка эффективности представляет собой изменение балла по подшкале боли WOMAC относительно исходного уровня в течение по меньшей мере 12 недель наблюдения. Исходное значение определяли как последний балл по подшкале боли WOMAC, полученный перед днем или в день введения. Балл после 12-недельного наблюдения определяли как первый балл по подшкале боли WOMAC, полученный на 12 неделе или после нее (определено как относительный день проведения оценки, который больше или равен периоду 12 недель по 7 дней, при этом день 1 являлся днем введения).

Представлена описательная статистика, включающая среднее значение и стандартное отклонение для первичной конечной точки. Где применимо, представлен 95% доверительный интервал для среднего, допускающий нормальное распределение конечной точки. Предположения для применения нормального распределения рассмотрены графически с помощью представления распределения конечной точки. Если рассмотренные предположения не нашли подтверждения, применяли другие подходы для анализа, такие как преобразование конечной точки или применение непараметрических способов. Где применимо, изменение скорректировано относительно исходного значения.

В целях исследовательского анализа можно вводить дополнительные определения ответчика, такие как определение ответа как по меньшей мере 20% улучшение относительно исходного уровня.

3.4. Представление конечной точки безопасности.

Количество осложнений и неблагоприятных явлений обобщено описательным образом и представлено в виде общего числа и в зависимости от времени (перед введением и после введения и возникающие минимум через 12 недель после введения) и, если применимо, от количества последовательных введений.

Таблица 5

Демографические и исходные характеристики

Характеристики	
Число пациентов, N (%)	24 (100)
Пол (%)	
Мужской	8 (33,3)
Женский	16 (66,7)
Возраст, лет	
N	24

Среднее значение ± SD	66,0± 11,3
Медианное значение	68,0
[Min, Max]	[36,0, 85,0]
Вес, кг	
N	18
Среднее значение ± SD	83,5± 16,8
Медианное значение	85,0
[Min, Max]	[54,0, 135,0]
Рост, м	
N	18
Среднее значение ± SD	1,7 ± 0,1
Медианное значение	1,7
[Min, Max]	[1,6, 1,9]
BMI	
N	18
Среднее значение ± SD	28,3 ± 6,7
Медианное значение	26,6
[Min, Max]	[17,8, 50,8]
Коленные суставы	
N	32
Левый	10
Правый	6
Оба	8
Балл оценки OA	N, коленных суставов (%)
	32
1	3 (9,4)
2	7 (21,9)
3	13 (40,6)
4	9 (29,1)
Предыдущие виды лечения	N (%)
АСР	1 (3)
PRP	3 (9)
Orthokine	3 (9)
Цитостатические средства	1 (3)
НА	1 (3)
Антиэстроген	2 (6)
Удаление поврежденной части	4 (12)
Удаление мениска	1 (3)
Процедура по Стэдману	1 (3)
Стероидные препараты	12 (38)

3.5. Лечение и информация по наблюдению.

Двадцать четыре пациента с 32 коленными суставами получали лечение с помощью AR. Из 32 обработанных коленных суставов в 26 коленных суставов (81,3%) делали инъекцию повторно; в 23 коленных суставах делали две инъекции, и три коленных сустава получили три инъекции.

Медианный общий объем, который был инъецирован в каждый сустав, составлял 6,50 мл (диапазон 2,0-11,0). Подробности см. в табл. 6. Большинство пациентов получали вторую инъекцию в течение периода 2-14 недель после первоначальной инъекции; однако три пациента получили лечение во второй раз через 26, 32 и 212 недель после инъекции.

Информация о лечении

Параметр	
Число обработанных коленных суставов, N (%)	32 (100)
Число инъекций AR, N (%)	
1 инъекция	6 (18,8)
2 инъекции	23 (71,9)
3 инъекции	3 (9,4)
Общий инъецированный объем (мл)	
Среднее значение (SD)	6,55 (2,83)
Медианное значение	6,50
[Min, Max]	[2,0, 11,0]

Перед лечением и при контрольных визитах пациенты заполняли опросник WOMAC. При контрольных визитах пациентов также спрашивали об их ощущении результатов лечения и получали ли они полную замену коленного сустава. Среднее значение \pm SD (медианное) для времени наблюдения с первого момента проведения лечения с помощью AR составляло 428 ± 522 (210) дня (диапазон 104-1744).

4. Данные по оценке эффективности (данные не показаны, но обобщены ниже).

4.1. Субъективное ощущение пациентом результатов лечения.

Оценка субъективного ощущения пациентом результатов лечения показала, что 20 коленных суставов (62,6%) были классифицированы либо как "излечение/отсутствие боли" (6,3%), либо как "улучшение" (56,3%). Было сообщено, что для восьми коленных суставов (25,0%) наблюдали "отсутствие изменений" и для 3 коленных сустава (9,4%) наблюдали "ухудшение" состояния. Один пациент имел полную замену коленного сустава в левом колене во время исследования ("удален").

Субъективное ощущение пациентом результатов лечения представлено в табл. 7.

Таблица 7

Субъективное ощущение пациентом результатов лечения

Параметр	Число коленных суставов N = 32 (100%)
Отсутствие боли	2 (6,3)
Улучшение	18 (56,3)
Отсутствие изменений	8 (25,9)
Ухудшение	3 (9,4)
Удаление	1 (3,1)

Пациенты, которые заявляли об отсутствии боли (излечение) или улучшении, также демонстрировали наибольшее изменение балла по подшкале боли WOMAC, (-10,0) и (-4,9) соответственно. Сходное взаимоотношение наблюдается для общего балла по шкале WOMAC и баллов по двум подшкалам (скованность и физическая функция). Для баллов по шкале WOMAC, связанных с результатами лечения, заявленными пациентами, результаты показаны в табл. 8.

Таблица 8

Балл по подшкале боли WOMAC для результатов лечения, заявленных пациентами

Параметр	Число коленных суставов N = 32 (%)	Изменение балла по подшкале боли WOMAC Среднее значение (\pm SD)	Изменение общего балла по шкале WOMAC Среднее значение (\pm SD)	Изменение балла по подшкале скованности WOMAC Среднее значение (\pm SD)	Изменение балла по подшкале функции WOMAC Среднее значение (\pm SD)
Отсутствие боли	2 (6,3)	-10 (\pm 1,4)	-45,5 (\pm 2,1)	-3,0 (\pm 0,0)	-32,5 (\pm 0,7)
Улучшение	18(56,3)	-4,9 (\pm 3,9)	-21,5 (\pm 15,9)	-2,6 (\pm 1,7)	-14,0 (\pm 12,2)
Отсутствие изменений	8 (25,0)	0,5 (\pm 2,8)	5,3(\pm 13,1)	-0,1 (\pm 1,0)	4,9 (\pm 12,5)
Ухудшение	3(9,4%)	1,0 (\pm 2,6)	12,0(\pm 13,9)	2,3 (\pm 2,9)	8,7 (\pm 8,4)
Удаление	1 (3,1%)	-7,0	-32,0	-1,0	-24,0

¹Пациент с ID 54 получил инъекцию в левый коленный сустав с хорошим первоначальным ответом на лечение, который ухудшился через два месяца, когда пациент вернулся и получил вторую инъекцию в

левый коленный сустав. В тот же момент времени в правый коленный сустав также инъецировали АР. Как левый, так и правый коленные суставы проявили хорошее улучшение, и пациент ездил на велосипеде по 40 км в день. Данное улучшение длилось приблизительно 6 месяцев и после снижения эффекта в левом коленном суставе пациенту назначили полную замену коленного сустава. WOMAC перед лечением для правого коленного сустава получен не был, но данный коленный сустав в отличном состоянии через 42 месяца после инъекции. WOMAC после лечения получали через 3,5 месяца после инъекции АР.

5. Оценка безопасности.

5.1. Неблагоприятные явления.

О серьезных неблагоприятных явлениях не сообщалось. Легкие и временные неблагоприятные эффекты, характерные для инъекции, такие как опухание и дискомфорт, наблюдали у нескольких пациентов во время и после операции, но не отмечали серьезных осложнений, таких как инфекции.

Никто из пациентов не отмечал дискомфорта/неблагоприятных явлений при проведении контроля.

Число пациентов, подвергнутых лечению, ограничено, что может служить причиной недостаточного количества наблюдаемых осложнений. Однако РААГ продемонстрировал хороший профиль безопасности с небольшим количеством осложнений в других показаниях.

6. Заключение.

Снижение балла по шкале WOMAC, наблюдаемое в данном исследовании 32 коленных суставов после, в среднем, периода 7 месяцев после лечения с помощью РААГ, являлось статистически значимым в отношении общего балла по шкале WOMAC, а также баллов по подшкалам. Известно, что эффект плацебо длится не более 6 месяцев для современных неинвазивных видов лечения. После этого времени без повторных инъекций симптомы возвращаются.

Первичная конечная точка исследования - изменение балла по подшкале боли WOMAC, значимо снижалась ($P=0,0002$) примерно на 40% для всех групп тяжести ОА. Группы тяжести ОА 1 и 2 демонстрировали количественно больший эффект в отношении балла по шкале боли (медианное изменение -5,5), чем группы тяжести ОА 3 и 4 (медианное изменение -2,0).

Что неожиданно, изменение балла по подшкале боли WOMAC было значимым ($P=0,0107$) для баллов тяжести ОА 3 и 4.

Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что полиакриламидный гидрогель (РААГ) является пригодным в предупреждении и/или лечении боли у людей, страдающих от остеоартрита (ОА).

Синовит присутствует во многих суставах, пораженных остеоартритом (ОА). Следовательно, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, считается, что болеутоляющий эффект, наблюдаемый в данном исследовании у людей, страдающих от остеоартрита, вызван присутствием нового слоя синовиальной оболочки и/или нового субсиновиального слоя после интеграции РААГ в суставы человека и, таким образом, уменьшением боли при синовите.

Пример 4. Исследования тканей коленных суставов у пациентов-людей.

Исходная клиническая картина.

В коленные суставы двух пациентов, страдающих от остеоартрита, инъецировали РААГ (Aquamid), который путем своей пассивной интеграции и эффекта наполнения синовиальной мембраны обеспечивал уменьшение боли или полное избавление от нее. В зависимости от тяжести остеоартрита данное облегчение боли длилось не более 2 лет и 5 месяцев. После этого провели ТКА (полную аллопластику коленного сустава, т.е. замену коленного сустава).

Патологические наблюдения, полученные в результате ТКА.

Костные, хрящевые и мягкие ткани из стандартных хирургических операций по ТКА получали после удаления примерно одинакового количества ткани при каждой операции, соответствующего десятой части коленного сустава. Мягкие ткани и кость, покрытую хрящом, разрезали на мелкие части и обрабатывали для гистологического изучения. Всю ткань, за исключением трех четвертых кости, изучали. Количество мягкой ткани немного изменялось от колена к колену.

Только десятую часть ткани коленного сустава удаляли во время операции по ТКА, и наблюдаемое отсутствие интегрированного Aquamid наиболее вероятно является следствием различных показателей поглощения Aquamid в разных частях сустава.

Пациент 1.

Клиническая картина. Женщине 77 лет с двухсторонним остеоартритом коленных суставов тяжелой степени инъецировали 5 мл Aquamid в оба коленных сустава 7 августа и 28 августа 2014 г. (всего 10 мл на коленный сустав). Гель помогал в течение первых 2 из примерно 2/4 лет, но 12 сентября 2016 г. провели ТКА на левой стороне из-за ОА тяжелой степени на конечной стадии.

Избыток полностью включенного геля наблюдали во всех исследованных мягких тканях. Также в мягкой ткани синовиальной оболочки наблюдали области периваскулярного воспаления, полоски волокон соединительной ткани и очаги светлоклеточных макрофагов. Глубоко расположенное отложение геля, содержащего гигантские клетки, создавало впечатление непосредственной инъекции геля в мягкие ткани, а не как ожидалось только лишь в полость. Ни в одном месте не наблюдали какого-либо геля в хряще или кости. Ранее гель был инъецирован 2 года и 5 месяцев назад.

Пациент 2.

Клиническая картина. Женщине 69 лет с остеоартритом коленных суставов средней степени инъецировали в общем 3 мл Aquamid 17 марта 2014 г. Изначально инъекция Aquamid помогала, но два года спустя боль от остеоартрита вернулась и провели ТКА.

Наблюдали хорошо интегрированный гель Aquamid в одной трети образцов биопсии. Гель был полностью интегрированным со сформировавшейся сетью и рассеянными воспалительными и фибробластными клетками. Гигантские клетки отсутствовали и ни одна область не создавала впечатления глубоких инъекций геля непосредственно в мягкие ткани. Ни в одном месте не наблюдали какого-либо геля в хряще или кости. Ранее гель был инъецирован 2 года назад.

Заключение.

Гель Aquamid становится интегрированным в синовиальную мембрану посредством комбинации перемещения синовиальной оболочки и врастания окружающих клеток-хозяев, т.е. путем образования субсиновиального слоя и/или нового слоя синовиальной оболочки. Насыщенность клетками внутри геля ниже, чем насыщенность в нормальной синовиальной ткани, и часть уменьшающего боль эффекта инъекций Aquamid вероятно вызвана нехваткой клеток, кровеносных сосудов и ассоциированных нервов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение полиакриламидного гидрогеля в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки, где гидрогель является биостабильным и биосовместимым гидрогелем, содержащим 0,5-25% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля.

2. Применение по п.1 в предупреждении и/или лечении синовита у млекопитающего путем образования субсиновиального слоя и нового слоя синовиальной оболочки.

3. Применение по любому из пп.1-2, где субсиновиальный слой и/или новый слой синовиальной оболочки присутствуют/сохраняются в течение не более 15 месяцев, например 18 месяцев, например 24 месяцев.

4. Применение по любому из пп.1-3, где полиакриламидный гидрогель вводится с помощью инъекции в стерильных условиях.

5. Применение по любому из пп.1-4, где полиакриламидный гидрогель вводится с помощью внутрисуставной инъекции.

6. Применение по любому из пп.1-5, где 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость.

7. Применение по любому из пп.1-6, где 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость по меньшей мере один раз, например, 2 раза, например, 3 раза, например, 4 раза, например, 5 раз, например, 6 раз, например, 7 раз, например, 8 раз, например, 9 раз, например, 10 раз во внутрисуставную полость.

8. Применение по любому из пп.1-6, где 0,1-20 мл полиакриламидного гидрогеля вводится с помощью инъекции во внутрисуставную полость с равными интервалами, например, один раз каждые 2 недели, например, каждые 4 недели, например, каждые 6 недель, например, каждые 8 недель, например, каждые 10 недель, например, каждые 12 недель, например, каждые 14 недель, например, каждые 16 недель или, например, даже дольше во внутрисуставную полость.

9. Применение по любому из пп.1-8, где млекопитающее представляет собой человека, скаковое животное или животное-компаньон.

10. Применение по любому из пп.1-9, где млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой человека, и при этом сустав или суставы, в который/которые следует вводить инъекцию, представляют собой коленный, тазобедренный, локтевой суставы, пястно-фаланговый и межфаланговый суставы в кистях и стопах, сустав, связанный с сесамовидными костями, и/или височно-нижнечелюстной сустав.

11. Применение по любому из пп.1-9, где млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой лошадь, и при этом сустав или суставы, в который/которые следует вводить инъекцию, представляют собой путовый, венечный, пугово-венечный суставы, коленную чашечку и/или коленный сустав задних конечностей.

12. Применение по любому из пп.1-9, где млекопитающее, подлежащее лечению, представляет собой собаку, и при этом сустав или суставы, в который/которые следует вводить инъекцию, представляют собой локтевой сустав передней конечности или коленный или тазобедренный сустав задних конечностей.

13. Применение по любому из пп.1-12, где млекопитающее страдает от синовита.

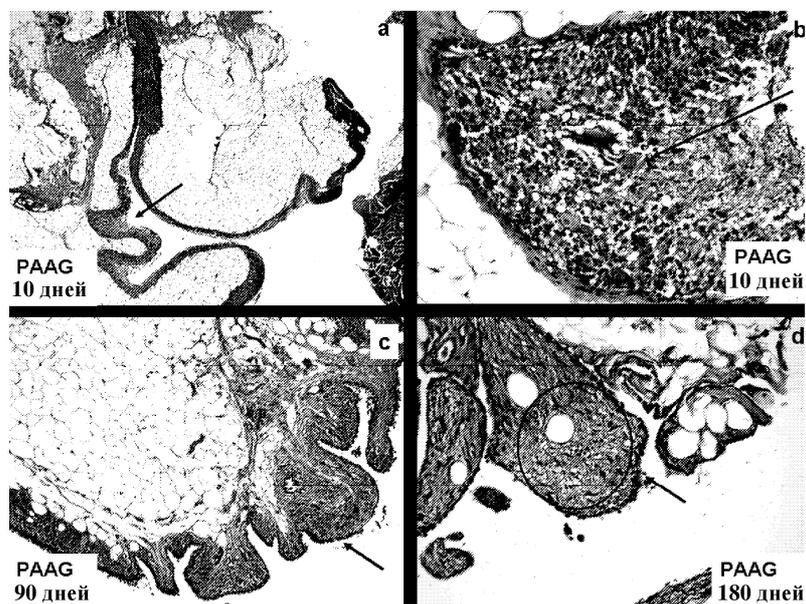
14. Применение по любому из пп.1-13, где млекопитающее страдает от артрита, такого как остеоартрит или ревматоидный артрит, волчанки или подагры.

15. Применение по п.14, где млекопитающее страдает от остеоартрита или ревматоидного артрита.

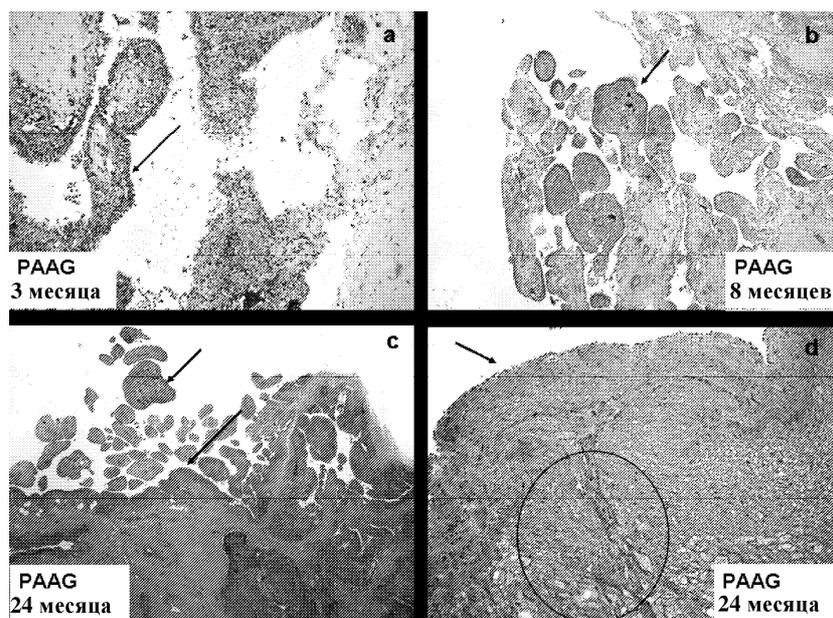
16. Применение полиакриламидного гидрогеля в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования нового слоя синовиальной оболочки, где гидрогель является био-

стабильным и биосовместимым гидрогелем, содержащим 0,5-25% по весу полиакриламида в пересчете на общий вес гидрогеля.

17. Применение по п.16 в предупреждении и/или лечении боли при синовите у млекопитающего путем образования субсиновияльного слоя и нового слоя синовиальной оболочки.



Фиг. 1



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2