

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091613 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.10.15

(51) Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.01.23

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

(31) 102018000001890

(72) Изобретатель:

(32) 2018.01.25

Пасторелло Андреа, Беттелла Фабио,  
Галессо Девис (IT)

(33) IT

(86) PCT/IB2019/050552

(74) Представитель:

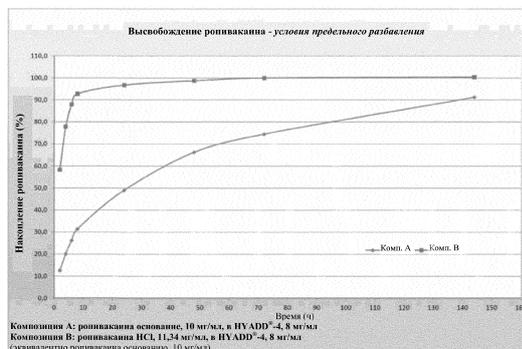
(87) WO 2019/145863 2019.08.01

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(71) Заявитель:

ФИДИА ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А.  
(IT)

(57) Описаны фармацевтические композиции в форме геля, содержащие гидрофильную матрицу, состоящую из производного гиалуроновой кислоты и содержащую местный амидный анестетик в форме основания.



A1

202091613

202091613

A1

PCT/IB2019/050552

МПК:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ**  
**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ**

Изобретение относится к фармацевтическим композициям в форме геля, содержащим местный амидный анестетик.

**Предшествующий уровень техники**

Послеоперационная боль представляет собой сложный ответ на травмирование тканей, вызванное хирургическим вмешательством, которое вызывает гиперчувствительность центральной нервной системы. Послеоперационная боль может возникать после любой хирургической процедуры и повышает риск послеоперационных осложнений, что также влияет на выздоровление пациента и возвращение к повседневной деятельности. Процесс заживления значительно замедляется, если пациент не может самостоятельно передвигаться, есть или спать, не чувствуя боли, поскольку боль также ощущается в участках, расположенных в удалении от места операции. Кроме того, боль вызывает у пациента состояние психологической протрации, что еще больше ухудшает общую клиническую картину. Осторожное послеоперационное купирование боли очень важно в настоящее время, и Всемирная организация здравоохранения активно поддерживает это, поскольку считает его предоставление основным правом пациентов.

Восприятие боли зависит не только от типа хирургического вмешательства (абдоминальная хирургия и грудная хирургия более болезненны, чем процедуры с вовлечением конечностей, а разрезы в брюшной полости или грудной клетке вызывают еще более сильную боль, когда затрагивается брюшина или плевра), но также от субъективных условий, таких как предшествующий болезненный опыт, беспокойство и генетическая предрасположенность; по этой причине медицинский персонал стремится применять обезболивающие меры, адаптируя их к интенсивности, сообщаемой каждым пациентом, которая может быть корректно измерена с использованием шкалы оценки боли. Наиболее широко используемыми из различных доступных шкал являются одномерные шкалы, которые отличаются простотой применения, и в которых единственным рассматриваемым параметром является выражение количества боли, ощущаемой пациентом. Самыми известными являются шкала NRS (количественная шкала

оценки - Downie et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 1978, 378-381), когда оператор просит пациентов выразить в словесной форме «количество» испытываемой ими боли по шкале от 0 до 10 (0 соответствует отсутствию боли; 10 соответствует максимальной боли), и шкала (визуально-аналоговая шкала - Scott, Huskisson, *Pain*, 1976, 2, 175-184), когда ощущаемая боль указывается пациентом отметкой на линии, напоминающей линейку, длина которой составляет 10 см. Эта последняя шкала используется широко ввиду простоты ее понимания пациентами, в том числе пациентами детского возраста. Для пациентов, не способных выразить свои ощущения, или пациентов, страдающих от сопутствующих расстройств, которые мешают корректному вербальному и/или моторному представлению, используются другие более сложные шкалы.

Послеоперационное купирование боли зависит от фармакологического лечения. Чтобы облегчить боль в ходе хирургического вмешательства и сразу же после него, лекарственные средства обычно вводят внутривенно; рассматриваемые лекарственные средства обычно представляют собой опиоиды, применение которых ограничено достаточно короткими периодами времени ввиду их серьезных побочных эффектов.

Когда пациент способен их принимать, и общая клиническая картина это позволяет, тогда осуществляют пероральное введение таких лекарственных средств, как парацетамол, традиционные нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) или циклооксигеназа-2 (COX-2), побочные эффекты которых хорошо известны. Другой подход к лечению послеоперационной боли включает блокаду нерва с использованием местных анестетиков. В зависимости от типа хирургического вмешательства регионарная аналгезия может быть периферической, когда анестетик вводят локально по ходу нерва, или центральной, когда анестетик вводят близко к корешкам задних спинномозговых нервов. Периферическая аналгезия снимает боль в точно определенном участке тела, иннервированной конкретным анестезируемым нервом, такой как рука или нога, и обычно достигается посредством выполнения интрадермальных инъекций вблизи блокируемого нерва; центральная аналгезия действует гораздо шире и достигается посредством выполнения инъекции в эпидуральное пространство через катетеры или помпы, которые могут быть оставлены *in situ* на несколько суток после хирургического вмешательства, если это необходимо. Однако такое лечение всегда начинается после хирургического вмешательства.

Обычно самыми используемыми в этих случаях местными анестетиками являются лидокаин, бупивакаин, этидокаин, ропивакаин и тому подобное, в целом называемые

«местными амидными анестетиками». Эти липофильные молекулы обладают фармакологической активностью в форме своего основания, которая способна проникать через мембраны нервных клеток, но слабо растворима в воде, и поэтому доступны на рынке в своей протонированной и солевой форме (обычно с соляной кислотой), которая является менее активной. Протонирование осуществляется по третичному атому азота, который приобретает частично положительный заряд и поэтому способен связываться с анионом (обычно хлоридом, как уже говорилось). Действие локальной или центральной анальгезии с использованием местных анестетиков имеет очень короткую продолжительность вследствие быстрого всасывания активного ингредиента в кровоток; чем более васкуляризован обрабатываемый участок, тем быстрее происходит всасывание. Это можно исправить, особенно в случае периферической блокады, путем сочетания местного анестетика с сосудосуживающим средством. В этом случае, однако, необходимы повторные введения через относительно короткие интервалы. Кроме того, ввиду их жирорастворимости наблюдается тенденция накопления местных амидных анестетиков в жире, присутствующем в тканях, и поэтому повторные введения или более высокие дозы могут легко вызывать не только формы зависимости, но также и значительные побочные эффекты, которые могут быть неврологического (сонливость, чувство интоксикации, шум в ушах, нарушения зрения, возбуждение до точки судорог, кома и кардиореспираторная депрессия) или сердечного характера (нарушения ритма, желудочковая экстрасистолия, желудочковая и наджелудочковая тахикардия и нарушения проводимости). Поэтому в целом, чтобы достичь эффективного, продолжительного подавления боли при сведении к минимуму ассоциированных с местным анестетиком рисков, в клинической практике его обычно комбинируют с пероральным NSAID.

Чтобы улучшить продолжительность анальгезирующего эффекта, были исследованы комбинации анестетика с носителем, из которого происходит его высвобождение.

В частности, известны комбинации с гидрофобными носителями вследствие их сродства с активной формой активного ингредиента; например, разработана инъекционная композиция на основе биоразлагаемых липидных микрогранул, включающих бупивакаин, который высвобождается постепенно (Exparel®). Введение такой композиции может быть осуществлено только путем инъекции и часто вызывает покраснение, зуд и эритему в месте инъекции, но, прежде всего, имеет кратковременный эффект, не превышающий 24 часов. Были предприняты другие попытки с использованием матрицы на основе полимолочной кислоты, полигликолевой кислоты и соответствующих сополимеров,

полиортоэфиров и т.д., которые способствуют высвобождению местного анестетика, в комбинации с NSAID. В этом случае, в связи с одновременным введением двух активных ингредиентов могут легко возникать значительные связанные с токсичностью проблемы и побочные эффекты (US2017035777). Кроме того, существует вероятность того, что местный анестетик может каким-либо образом удерживаться в носителе, который по химической структуре аналогичен ему, с риском нежелательного накопления и последующего изменения фармакокинетического профиля. Чтобы разобраться с этим аспектом, были предприняты другие попытки использования гидрофильных матриц, куда местный анестетик заключен в своей гидрохлоридной форме, которая менее активна, но доступна на рынке и по своей природе аналогична матрице; например, в US2010266693 описаны комбинации бупивакаина HCl с матрицей на основе гиалуроновой кислоты и фибриногена. Lu и др. (*Arch. Med. Sci.*, 2013, 9, 614-621) описывают применение ропивакаина HCl вместе с гидрофильными полимерами. Несмотря на то, что гидрофильная матрица проявляет лучшую биосовместимость, способна легко инкорпорировать соль ропивакаина и не вызывает эффекта накопления, результаты, полученные с точки зрения эффективности и продолжительности анальгезии, не соответствуют требованиям: после сильного нежелательного начального всплеска анальгезирующий эффект ослабевает за довольно короткое время по причинам, уже описанным.

### **Описание изобретения**

В настоящее время обнаружено, что медленное высвобождение местного амидного анестетика может быть достигнуто путем включения его в липофильной, основной форме в гидрофильную матрицу, содержащую производное гиалуроновой кислоты; в этом контексте, «основная форма» означает непротонированную форму.

Таким образом, предметом изобретения являются фармацевтические композиции в форме геля, содержащие гидрофильную матрицу, состоящую из производного гиалуроновой кислоты и содержащую местный амидный анестетик в основной форме, и возможно содержащие известные фармацевтически приемлемые эксципиенты. Композиции по изобретению особенно полезны для лечения послеоперационной боли, возникающей в результате хирургического вмешательства любого вида, в особенности после ортопедической операции, и проявляющие свою анальгезирующую активность в течение до 5 суток включительно после нанесения.

Их можно вводить во время проведения хирургической операции различными

путями, например, путем инъекции и/или инфильтрации в ткани, окружающие хирургическую рану, путем непосредственной инстилляции в открытую рану или путем простого местного нанесения с распределением. Анальгезирующий эффект сохраняется в течение неожиданно длительного периода времени (до 5 суток включительно), в особенности, если композицию вводят в ткани, окружающие рану, в частности, раны после ортопедических операций.

Изобретение также относится к способу приготовления указанных фармацевтических композиций, который включает добавление производного гиалуроновой кислоты к водной суспензии местного анестетика в непротонированной основной форме, полученной путем нейтрализации водного раствора солей, в частности, гидрохлоридной соли местного анестетика с использованием подходящих оснований.

Способ, который может быть выполнен по методике «в одном сосуде без выделения промежуточных продуктов», удерживает местный анестетик в его активной, липофильной и основной форме в «сетке» гидрофильной матрицы, состоящей из производного гиалуроновой кислоты.

Следующим предметом изобретения является система с регулируемым высвобождением (система доставки лекарственного средства), содержащая матрицу, состоящую из производного гиалуроновой кислоты, способную высвободить местный анестетик в его основной форме регулируемым образом, и дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые эксципиенты, известные специалисту.

### **Подробное описание изобретения**

Местные амидные анестетики включают лидокаин, бупивакаин, этидокаин и ропивакаин. Особенно предпочтителен ропивакаин вследствие его фармакотоксикологических характеристик.

Гиалуроновая кислота (НА) представляет собой гетерополисахарид с прямой цепью, состоящий из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, имеющий молекулярную массу (MW), изменяющуюся в диапазоне от 50000 до  $13 \times 10^6$  Да, в зависимости от источника, из которого ее получают, и использованных способов получения. Использованный в данном описании термин «средняя молекулярная масса» означает среднемолекулярную молекулярную массу, рассчитанную методом «характеристической вязкости» (Terbojevich et al., *Carbohydr. Res.*, 1986, 363-377).

Гиалуроновая кислота повсеместно присутствует в организме человека, где она проявляет множество видов активности, начиная от механической поддержки клеток

многих тканей, таких как кожа, сухожилия, мышцы и хрящ, до модулирования различных многочисленных клеточных физиологических и биологических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка клеток и ангиогенез), гидратации тканей и смазки суставов. Совсем недавно было продемонстрировано, что НА также действует как противовоспалительное средство, модулируя высвобождение провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-1 (IL-1), и также способна связываться со специфическими опиоидными рецепторами, имитируя анальгезирующий эффект.

Вследствие ее особой химической структуры, НА можно подвергать различным преобразованиям посредством подходящих химических реакций с получением производных, которые сохраняют биологические характеристики исходного полимера, но отличаются от него с физико-химической точки зрения и поэтому подходят для многочисленных применений.

Согласно изобретению, производное гиалуроновой кислоты выбрано из производных следующих групп:

- аутоперекрестно-сшитых производных, полученных посредством внутренней этерификации, со степенью этерификации, не превышающей 20%, предпочтительно от 0,05 до 10% и еще более предпочтительно от 4 до 5%, и полученных из НА с среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 160 до 230 кДа, предпочтительно 200 кДа, далее называемых «АСР®» (EP341745);

- перекрестно-сшитых производных, полученных путем использования перекрестно-сшивающих агентов, таких как BDDE (диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола), со степенью дериватизации, изменяющейся в диапазоне от 2,5 до 25% мольн., предпочтительно от 5 до 15% мольн. (относительно повторяющегося звена гиалуроновой кислоты), и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа, далее называемых «НВС» (EP2470230);

- амидных производных, а именно, амидов, образующихся при взаимодействии между карбоксильной группой НА и аминогруппой аминов алифатического, арилалифатического, циклоалифатического, ароматического, циклического и гетероциклического рядов, со степенью амидирования, изменяющейся в диапазоне от 0,1 до 50%, и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа, как описано в EP1095064.

Предпочтительны амидные производные алифатического ряда, в частности, амиды гексадецил-, октадецил- или додецил-, более предпочтительно гексадециламид,

полученный из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 кДа до 730 кДа, и имеющий среднюю степень дериватизации (амидирования), изменяющуюся в диапазоне от 0,1% мольн. до 10% мольн., предпочтительно от 1 до 3% мольн., что определено с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) после гидролиза амида и конъюгирования высвободившегося гексадециламина с флуорофорным веществом. В рамках настоящего изобретения гексадециламид, имеющий указанные выше характеристики и среднюю степень дериватизации (амидирования), изменяющуюся в диапазоне от 1 до 3% мольн., обозначается как «HYADD®-4», и его получение описано в EP1853279.

Описанные выше производные, особенно гексадециламид, характеризуются способностью к гелеобразованию в водном растворе даже при низких концентрациях с образованием стабильного геля. Полученный гель исключительно эффективен в отношении удержания местного анестетика в форме основания в своей «сетке» и постепенного его высвобождения; высвобождаемый анестетик очень быстро превращается в протонированную форму (место, которое подвергнуто хирургическому вмешательству, богато кислотными жидкостями в результате воспаления, вызванного хирургической процедурой и механизмами физиологического восстановления тканей) и по мере ослабления его активности постепенно заменяется другим анестетиком в форме основания, высвобождаемым из «сетки» геля. Кроме того, реологические характеристики геля облегчают экструзию конечного продукта, делая возможным нанесение его с помощью игл небольшого калибра и приложения разумной силы.

Комбинирование гидрофильного производного НА, в особенности амидного производного HYADD®-4, и местного амидного анестетика, в частности ропивакаина, в его основной липофильной форме без добавления других активных агентов приводит к получению неожиданно эффективной системы с регулируемым высвобождением; местный анестетик в форме основания высвобождается из гидрофильной матрицы постоянно и непрерывно, создавая эффективный анальгезирующий эффект, который является гораздо более продолжительным, чем эффект, получаемый с использованием солевой формы. В частности, высвобождение ропивакаина основания оценивали с использованием тестирования *in vitro*, проиллюстрированного ниже, сравнивая с эквивалентной композицией, содержащей гидрохлоридную форму. Сравнение демонстрирует, что композиция по изобретению проявляет свой анальгезирующий эффект в течение до 5 суток включительно.

Композиции по изобретению готовят путем превращения солей амидного анестетика, в частности ропивакаина гидрохлорида, в соответствующие основания, которые таким образом остаются стабильно суспендированными в матрице на основе производного НА в форме тонкодисперсного осадка и высвобождаются постоянно и постепенно.

В схематической форме для приготовления композиций по изобретению используют следующие стадии:

- солюбилизацию местного анестетика в его солевой форме в водном носителе, таком как физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), предпочтительно PBS, в виде одной порции или нескольких порций; это снижает pH раствора, который становится соответствующим кислотной области; полученное значение pH зависит от используемого анестетика;
- осаждение местного анестетика в форме его основания путем обработки раствора, приготовленного на стадии а), основанием до момента достижения значений pH в диапазоне от 6,5 до 8. Таким основанием может быть основание, содержащее ион щелочного металла или щелочноземельного металла, предпочтительно щелочного металла, и еще более предпочтительно, что основание представляет собой NaOH;
- добавление к полученной суспензии выбранного измельченного производного гиалуроновой кислоты, приводящее к образованию геля.

В частности, что касается конкретно ропивакаина, то, после солюбилизации гидрохлоридной формы в водном носителе с последующим снижением pH до значений ниже 6 и обработки основанием происходит превращение солевой формы в основную, липофильную, нерастворимую в воде форму, которая таким образом осаждается в виде тонкодисперсной формы. Этапы солюбилизации ропивакаина и последующее осаждение могут быть завершены за одну стадию (для концентраций ропивакаина HCl примерно до 15-18 мг/мл) или могут быть разделены на несколько стадий, когда необходимы более высокие концентрации. Во втором случае количества основания, обычно NaOH, которые добавляют на каждой стадии, близки к стехиометрическому по отношению к ропивакаину HCl (чтобы вызвать почти полное его осаждение) с поддержанием значений pH в диапазоне от 6,5 до 8. Независимо от количества проведенных стадий полученный осадок оставляют в виде суспензии в его маточном растворе, куда добавляют выбранное производное гиалуроновой кислоты, предпочтительно амид HYADD®-4, как определено выше, в форме порошка; образуется стабильный стерилизуемый гель, в «сетку» которого

заклучен этот осадок, и из которого он постепенно высвобождается. Данное образование осуществляется в режиме реакции в одном сосуде, которая является чрезвычайно простой и непродолжительной, без потерь реагентов и поэтому экономичной с промышленной точки зрения и идеально воспроизводимой для всех производных НА и всех местных анестетиков по изобретению.

Будет выполнен корректный подбор вводимых доз в зависимости от объема хирургического вмешательства и общего состояния здоровья пациента, очевидно, с учетом необходимых ограничений для предотвращения передозировок. В общем случае производное гиалуроновой кислоты, в частности гексадециламид HYADD®-4, готовят в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 5 до 15 мг/мл, предпочтительно от 7 до 12 мг/мл и еще более предпочтительно в концентрации 8 мг/мл. Другие производные НА по изобретению, а именно, аутоперекрестно-сшитые производные ACP® и перекрестно-сшитые производные, полученные с использованием BDDE (HBC), предпочтительно используют в концентрациях, изменяющихся в диапазоне от 10 до 40 мг/мл, предпочтительно от 20 до 30 мг/мл. Производные НА в концентрациях, изменяющихся в диапазоне от 5 до 40 мг/мл, образуют стабильный гель, который высвобождает активный ингредиент постоянным, пролонгированным образом. С точки зрения системы с пролонгированным высвобождением, местный анестетик может быть включен в носитель в разных концентрациях, которые при необходимости могут быть изменены. В частности, в случае ропивакаина, предпочтительно используемого анестетика, а также в случае других описываемых местных анестетиков концентрации изменяются в диапазоне от 10 до 35 мг/мл относительно конечной композиции, предпочтительно 10 мг/мл, 15 мг/мл, 25 мг/мл или 35 мг/мл. По сути, применительно к описанной фармацевтической композиции на основе HYADD®-4 в концентрации 8 мг/мл и ропивакаина основания в концентрации 35 мг/мл, каждый мл конечной композиции будет содержать 8 мг HYADD®-4 и 35 мг ропивакаина основания.

Соображения, аналогичные тем, которые выражены в отношении производных НА и местного анестетика, использованного в форме основания, и их концентраций, также могут быть распространены на описанную выше систему с регулируемым высвобождением, содержащую матрицу, которая таким образом предпочтительно будет состоять из гексадециламида гиалуроновой кислоты HYADD®-4, приготовленного в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 5 до 15 мг/мл, предпочтительно от 7 до 12 мг/мл и еще более предпочтительно составляющей 8 мг/мл, и ропивакаина в форме

основания в концентрациях, изменяющихся в диапазоне от 10 до 35 мг/мл относительно конечной композиции, предпочтительно составляющих 10 мг/мл, 15 мг/мл, 25 мг/мл или 35 мг/мл. Как альтернатива HYADD®-4, матрица системы с регулируемым высвобождением может состоять из производных гиалуроновой кислоты ACP® или НВС, как уже описывалось, в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 10 до 40 мг/мл, предпочтительно от 20 до 30 мг/мл, и местного анестетика, предпочтительно ропивакаина, в форме основания, в концентрациях, специально указанных выше.

Композиции по изобретению и системы с регулируемым высвобождением, описанные выше, могут быть использованы в лечении послеоперационной боли и имеют следующие характеристики:

- все они являются биосовместимыми и биоразлагаемыми;
- они состоят из гидрофильной матрицы, которая предотвращает аномальное накопление активного ингредиента;
- их можно стерилизовать классическими методами (в автоклаве);
- они стабильны при комнатной температуре и даже при 40°C в течение по меньшей мере 6 месяцев;
- они легко поддаются экструдированию через иглы калибром до 27 G при приложении разумного давления;
- их можно вводить путем инъекции и/или инфильтрации в ткани, окружающие хирургическую рану, путем непосредственной инстилляции в открытую рану и путем простого местного нанесения, например, путем распределения по краю протеза во время его имплантации; пути введения также можно комбинировать в зависимости от типа выполняемого хирургического вмешательства;
- их готовят очень простым способом в режиме реакции в одном сосуде, и поэтому они экономичны с промышленной точки зрения;
- анальгезирующий эффект сохраняется в течение до 5 суток включительно, в особенности при введении в ткани, окружающие рану, в частности, раны после ортопедических операций;
- поэтому композиции по изобретению можно вводить в разовой дозе во время проведения хирургической операции, и одновременное применение NSAID или других пероральных болеутоляющих средств может быть значительно снижено или даже полностью прекращено.

Композиции по изобретению пригодны для применения в качестве анальгетиков для

многочисленных хирургических применений, включая:

- ортопедическую операцию: такую как полная или частичная замена коленного или тазобедренного сустава, хирургическая операция плечевого сустава, лодыжки, кисти или вальгусной деформации большого пальца стопы либо вообще операция на стопе, операции на позвоночнике и т.д.;
- абдоминальную хирургию: такую как грыжесечение, аппендэктомия, колэктомия, резекция желудка, колоректальная хирургия и т.д.;
- хирургию мочеполового тракта (простатэктомия, нефрэктомия, гистерэктомия, овариэктомия, кесарево сечение) и т.д.;
- сосудистую хирургию (геморроидэктомию).

Следующие далее примеры иллюстрируют данное изобретение более подробно.

**Пример 1: приготовление геля на основе NYADD®-4 (8 мг/мл) и ропивакаина основания (15 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливали 79,6 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляли 1,70 г ропивакаина·HCl, который после своего растворения доводил pH смеси примерно до 5,7, и смесь оставляли перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут. В этот момент медленно с перемешиванием добавляли 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4; данное изменение pH вызывало осаждение ропивакаина в форме основания, что приводило к образованию очень тонкодисперсной суспензии.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$  в реактор добавляли при перемешивании 0,8 г измельченного NYADD®-4; перемешивание продолжали в течение примерно одного часа и затем смесь оставляли стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут, фильтровали через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивали в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию использовали для заполнения шприцев и стерилизовали в автоклаве.

**Пример 2: приготовление геля на основе NYADD®-4 (8 мг/мл) и ропивакаина основания (25 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливали 68 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляли 1,40 г ропивакаина·HCl, который после своего растворения доводил pH смеси примерно до 5,8, и смесь оставляли перемешиваться в течение по

меньшей мере 20 минут.

В этот момент медленно с перемешиванием добавляли 9,6 мл 0,4 М раствора NaOH, что приводило к первому осаждению ропивакаина основания.

Добавляли еще 1,43 г ропивакаина·HCl с соответствующим уменьшением pH примерно до 5,8 и перемешивание продолжали в течение 20 минут. В этот момент медленно с перемешиванием добавляли 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4, получая очень тонкодисперсную суспензию ропивакаина основания.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$  в реактор добавляли при перемешивании 0,8 г измельченного NYADD®-4; перемешивание продолжали в течение примерно одного часа и затем смесь оставляли стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут, фильтровали через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивали в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию использовали для заполнения шприцев и стерилизовали в автоклаве.

**Пример 3: приготовление геля на основе NYADD®-4 (8 мг/мл) и ропивакаина основания (35 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливали 64 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляли 1,40 г ропивакаина·HCl, который после своего растворения доводил pH смеси примерно до 5,7, и смесь оставляли перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут.

Медленно с перемешиванием добавляли 9,6 мл 0,4 М раствора NaOH, что приводило к первому осаждению ропивакаина основания.

Добавляли еще 1,40 г ропивакаина·HCl, что опять приводило к снижению pH до кислотных значений (примерно 5,8), и перемешивание продолжали в течение 20 минут; затем медленно при перемешивании добавляли 9,6 мл 0,4 М раствора NaOH.

Добавляли еще 1,16 г ропивакаина·HCl и полученный кислотный раствор (pH примерно 5,8) продолжали перемешивать в течение 20 минут.

В этот момент медленно с перемешиванием добавляли 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4, получая очень тонкодисперсную суспензию ропивакаина основания.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$  в реактор добавляли при перемешивании 0,8 г измельченного NYADD®-4;

перемешивание продолжали в течение примерно одного часа и затем смесь оставляли стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут, фильтровали через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивали в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию использовали для заполнения шприцев и стерилизовали в автоклаве.

**Пример 4: приготовление геля на основе NYADD®-4 (8 мг/мл) и ропивакаина основания (10 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливали 80 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляли 1,134 г ропивакаина·HCl, который, после своего растворения доводил pH смеси примерно до 5,8, и смесь оставляли перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут. В этот момент медленно с перемешиванием добавляли 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4; данное изменение pH вызывало осаждение ропивакаина в форме основания, что приводило к образованию очень тонкодисперсной суспензии.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$  в реактор добавляли при перемешивании 0,8 г измельченного NYADD®-4; перемешивание продолжали в течение примерно одного часа и затем смесь оставляли стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивали в течение по меньшей мере 10 минут, фильтровали через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивали в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию использовали для заполнения шприцев и стерилизовали в автоклаве.

**Пример 5: приготовление геля на основе NYADD®-4 (8 мг/мл) и бупивакаина основания (15 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливают 79,6 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляют 1,69 г бупивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут.

Значение pH смеси составляет 5,8. В этот момент медленно с перемешиванием добавляют 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4; данное изменение pH вызывает осаждение бупивакаина в форме основания, что приводит к образованию очень тонкодисперсной суспензии.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$

в реактор добавляют при перемешивании 0,8 г измельченного HYADD®-4; перемешивание продолжают в течение примерно одного часа и затем смесь оставляют стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивают в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию используют для заполнения шприцев и стерилизуют в автоклаве.

**Пример 6: приготовление геля на основе HYADD®-4 (8 мг/мл) и бупивакаина основания (35 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливают 64 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; затем добавляют 1,40 г бупивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут.

Значение pH смеси составляет 5,9. Медленно с перемешиванием добавляют 9,1 мл 0,4 М раствора NaOH, получая первый осадок бупивакаина в форме основания.

Добавляют еще 1,40 г бупивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение 20 минут; значение pH смеси составляет 5,9.

Затем медленно с перемешиванием добавляют 9,1 мл 0,4 М раствора NaOH.

Добавляют еще 1,14 г бупивакаина HCl, при этом происходит последующее снижение pH примерно до 5,9, и смесь оставляют перемешиваться в течение 20 минут.

В этот момент медленно с перемешиванием добавляют 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4, получая очень тонкодисперсную суспензию основания бупивакаина.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $7,3 \pm 0,1$  в реактор добавляют при перемешивании 0,8 г измельченного HYADD®-4; перемешивание продолжают в течение примерно одного часа и затем смесь оставляют стоять в течение по меньшей мере 3 часов. Полученную гелеобразную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивают в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию используют для заполнения шприцев и стерилизуют в автоклаве.

**Пример 7: приготовление геля на основе ACP® (20 мг/мл) и ропивакаина основания (15 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливают 80,0 мл 1,5 мМ PBS,

pH  $6,9 \pm 0,1$ ; добавляют 1,70 г ропивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение по меньшей мере 20 минут. Значение pH смеси составляет 5,7.

В этот момент медленно с перемешиванием добавляют 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 6,8-7,0; данное изменение pH вызывает осаждение ропивакаина в форме основания, что приводит к образованию очень тонкодисперсной суспензии.

После доведения объема суспензии до 100 мл с использованием PBS с pH  $6,9 \pm 0,1$  в реактор добавляют при перемешивании 2,0 г АСР® в форме порошка со степенью этерификации, составляющей 4,3%.

Перемешивание продолжают в течение примерно одного часа и затем смесь оставляют стоять в течение по меньшей мере 3 часов.

Полученную гелеобразную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм и еще раз перемешивают в течение по меньшей мере еще 10 минут. Затем гелеобразную суспензию используют для заполнения шприцев и стерилизуют в автоклаве.

**Пример 8: приготовление геля на основе НВС (20 мг/мл) и ропивакаина основания (25 мг/мл)**

В реактор емкостью 250 мл, оснащенный мешалкой, вливают 75 мл 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$ ; добавляют 1,4 г ропивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение 20 минут; значение pH смеси составляет 6,0.

Медленно с перемешиванием добавляют 9,6 мл 0,4 М раствора NaOH, получая первый осадок ропивакаина основания.

Добавляют еще 1,43 г ропивакаина HCl и смесь оставляют перемешиваться в течение 20 минут; значение pH смеси составляет 6,0.

В этот момент медленно с перемешиванием добавляют 0,4 М раствор NaOH до достижения pH 7,2-7,4, получая очень тонкодисперсную суспензию ропивакаина основания. Объем доводят до 100 мл с использованием 3 мМ PBS, pH  $7,3 \pm 0,1$  и затем добавляют 2,0 г НВС в форме порошка со степенью дериватизации примерно 5,5% мольн. Смесь нагревают до 60°C и затем оставляют перемешиваться в течение 5 часов, давая возможность перехода НВС порошка в гель; затем его охлаждают до 20°C.

Полученную гелеобразную суспензию перемешивают в течение по меньшей мере 10 минут, фильтруют через фильтр из нержавеющей стали с размером пор 105 мкм, еще раз перемешивают в течение по меньшей мере еще 10 минут, окончательно используют для заполнения шприцев и стерилизуют в автоклаве.

### **Тест на высвобождение ропивакаина основания по сравнению с ропивакаином·HCl из носителя HYADD®-4**

Данный тест проводили с использованием устройства для классического теста на высвобождение, состоящего из донорного отделения и акцепторного отделения. В этом конкретном случае донорное отделение представляет собой контейнер (Spectra/Por Float-A-Lyzer), который вмещает 1 мл подлежащего анализу образца и закрывается диализной мембраной с порогом отсечения 100 кДа; акцепторное отделение представляет собой пробирку емкостью 50 мл, содержащую 15 мл экстракционного растворителя (PBS, pH 7,0 ± 0,1) и магнитный стержень для перемешивания. После загрузки в донорное отделение подлежащей анализу композиции и введения донорного отделения в акцепторное отделение, данную конструкцию помещают в камеру, термостатируемую при 37°C, со слабым перемешиванием. Анализируемые образцы представляли собой:

- композицию А: ропивакаина основание, 10 мг/мл, в HYADD®-4, 8 мг/мл, приготовленную так, как описано в примере 4;
- композицию В: ропивакаина·HCl, 11,34 мг/мл (эквивалентный ропивакаина основанию, 10 мг/мл), в HYADD®-4, 8 мг/мл, приготовленную в соответствии с примером 4 просто благодаря исключению стадии подщелачивания с использованием NaOH.

Данный тест проводили в условиях предельного разбавления; другими словами, в заданные моменты времени экстракционный растворитель полностью заменяли на «свежий» растворитель равного объема для предотвращения влияния нарастающего увеличения концентрации вещества, подлежащего тестированию в экстракционном растворителе, на его дальнейшее высвобождение, а значит и на изменение результатов тестирования. В этом конкретном случае экстракционный растворитель заменяли после 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 и 144 часов и концентрацию ропивакаина измеряли при каждой смене объема; совокупные результаты приведены на Фиг. 1.

Как будет видно, между этими двумя композициями имеется значительное различие в поведении.

Из композиции А по изобретению ропивакаина основание высвобождается постепенным, постоянным, непрерывным, продолжительным образом до тех пор, пока его эффект не будет исчерпан, т.е. высвобождение по существу всего исходного ропивакаина осуществляется примерно за 140 часов (5 суток). В противоположность этому, из композиции В высвобождение ропивакаина·HCl происходит очень быстро; через 8 часов высвобождается более 90% этого анестетика, а через 24 часа не менее 98%, так что его

эффект практически исчерпывается.

Учитывая, что матрица у этих двух композиций идентична (HYADD®-4 в одной и той же концентрации), а концентрация анестетика одинакова, данный тест однозначно демонстрирует, что предложенная в данной заявке комбинация гидрофильной матрицы, состоящей из амидного производного гиалуроновой кислоты, и липофильного ропивакаина в форме основания является исключительно эффективной в плане высвобождения местного анестетика постепенным, постоянным, длительным образом с обеспечением тем самым длительного обезболивающего действия.

Полученные таким образом экспериментальные данные были подтверждены результатами доклинических тестов в отношении эффективности, проведенных на животных, как описано ниже.

#### **Оценка анальгезирующего эффекта ропивакаина основания в носителе HYADD®-4 по сравнению с ропивакаина HCl**

Данное исследование проводили на свиньях, которых обрабатывали в соответствии с требованиями Комиссии по этическим аспектам использования и ухода за лабораторными животными. Применяемой моделью является модель Бреннана оценки послеоперационной боли (Brennan TJ *et al.*, *Pain*, 1996, 64, 493-501). Согласно этой модели предусматривается нанесение продольного разреза размером 1 см на коже животного, в результате которого разрезается кожа, фасция и расположенная под ними мышца; после наложения шва через определенные интервалы времени выполняют измерения послеоперационной боли в соответствии с методом фон Фрея посредством касания кожи животного волосками известного диаметра, к которым прикладывается усилие до тех пор, пока ощущаемая боль не вызовет реакцию животного. Чем ниже ощущаемая боль, тем больше будет приложенное усилие, выражаемое в граммах/мм<sup>2</sup> (g); таким образом, в начальный момент (до нанесения разреза) величина усилия будет высокой; после нанесения разреза потребуется меньшее усилие для вызывания болевой реакции у животного. Таким образом, чем больше усилие, которое должно быть приложено к волоску фон Фрея, чтобы вызвать реакцию у животного, тем выше анальгезирующий эффект тестируемого вещества.

Дозы, подлежащие введению для каждого тестируемого вещества, устанавливали на основании ноу-хау квалифицированного специалиста, как приведено ниже:

- максимальная доза ропивакаина·HCl, которую можно вводить без появления побочных эффектов, составляет примерно 2,5 мг/кг (Strichartz GR, Berde CB в: Miller RD,

ed. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 573-603).

Поэтому в конкретном случае, исходя из того, что масса каждой взятой в данное исследование свиньи составляла примерно 10 кг, использовали по 2,5 мл Naropin® (ропивакаина·HCl, 10 мг/мл), что эквивалентно 25 мг ропивакаина на одно животное;

- в сравнительных тестах, приведенных в литературе (Davidson E.M. et al., Anesth. Analg., 2016, 122, 1663-72), ропивакаин в липофильном носителе готовили в соотношении 8:1 относительно гидрохлоридной формы в водном растворе. Такие высокие дозы необходимы для тестирования регулируемого высвобождения, поскольку местный анестетик, как известно, в протонированной форме очень быстро метаболизируется и перестает оказывать действие. Поэтому следовали данному показанию, вводя каждому животному дозу подлежащей тестированию фармацевтической композиции, содержащей 8-кратное количество ропивакаина·HCl, т.е. количество, эквивалентное 200 мг ропивакаина·HCl. Поскольку тестируемые фармацевтические композиции содержали разные концентрации ропивакаина основания, объем каждой композиции рассчитывали так, чтобы он точно соответствовал установленной для ропивакаина·HCl дозе (200 мг), и вводимые объемы, очевидно, были разными.

Использовали 30 свиней, поделенных на 5 групп по 6 животных, как приведено ниже:

группа 1: животных обрабатывали носителем, а именно, 11,76 мл NYADD®-4 (8 мг/мл), и они составляют отрицательный контроль;

группа 2: животных обрабатывали 11,76 мл NYADD®-4, 8 мг/мл, содержащего ропивакаина основание, 15 мг/мл, в количестве, эквивалентном 200 мг ропивакаина·HCl, приготовленного так, как описано в примере 1;

группа 3: животных обрабатывали 7,06 мл NYADD®-4, 8 мг/мл, содержащего ропивакаина основание, 25 мг/мл, в количестве, эквивалентном 200 мг ропивакаина·HCl, приготовленного, как описано в примере 2;

группа 4: животных обрабатывали 5,05 мл NYADD®-4, 8 мг/мл, содержащего ропивакаина основание, 35 мг/мл, в количестве, эквивалентном 200 мг ропивакаина·HCl, приготовленного так, как описано в примере 3;

группа 5: животных обрабатывали 2,5 мл водного раствора Naropin® (ропивакаина·HCl, 10 мг/мл), что эквивалентно 25 мг ропивакаина·HCl, и они составляют положительный контроль.

Такие обработки проводили перед тем, как зашить рану, вводя половину объема в

область раны, а половину в ткань, окружающую рану, на трех разных уровнях.

Тест фон Фрея проводили в начальный момент, т.е. до нанесения разреза, а затем через 3, 8, 12, 24, 36, 48 и 72 часа после проведения операции. Результаты тестирования приведены на Фиг. 2. Указанные значения являются статистически значимыми.

Совершенно очевидно, что:

- как и ожидалось, носитель не оказывает никакого эффекта;
- эффект Nagopin® является относительно хорошим через 3 часа, очень слабым уже через 8 часов и отсутствует в последующие часы;

- тестируемая фармацевтическая композиция, содержащая NYADD®-4, при всех использованных концентрациях ропивакаина обладает сильным обезболивающим действием, которое для некоторых концентраций оказывается намного более сильным (группа 2), чем действие Nagopin® через 3 часа после обработки, или в других случаях является аналогичным такому действию, и намного более сильным, чем для более поздних моментов времени. Обезболивающее действие композиций со временем ослабевает в случае более низкой концентрации ропивакаина (группы 2 и 3) и возрастает в случае более высокой концентрации этого вещества (группа 4). Это дополнительно демонстрирует эффективность системы с регулируемым высвобождением, описанной в данном изобретении.

Несмотря на то, что проведение теста фон Фрея по этическим соображениям было остановлено через 72 часа (3 суток), данные, приведенные на Фиг. 2, проанализированные совместно с данными по кривой высвобождения на Фиг. 1, указывают на то, что эффективность обезболивания под действием протестированных образцов будет поддерживаться далее в течение длительного времени, поскольку, например, образцы с максимальной концентрацией ропивакаина (группа 4) оказывают очень сильное анальгезирующее действие через 72 часа после обработки: чтобы вызвать болевой стимул у животного, требуется усилие, примерно на 80% большее, чем необходимо в начальный момент. Этот аспект является важным, поскольку он означает, что количество ропивакаина можно регулировать, основываясь на продолжительности желаемого обезболивающего действия, в зависимости от хирургической операции, которой должен быть подвергнут пациент, и других клинических соображений.

Помимо этих результатов, которые однозначно демонстрируют долговременную эффективность фармацевтических композиций по изобретению, следует отметить, что ни у одного из обработанных животных не было побочных реакций, вызванных

передозировкой ропивакаина, хотя введенная доза активного ингредиента в целом была намного больше, чем стандартная доза в гидрохлоридной форме.

Это означает, что фармацевтические композиции, протестированные в данной заявке:

- действуют для местного анестетика как система с регулируемым высвобождением (система доставки лекарственного средства), пролонгируя его анальгезирующий эффект во времени;

- не вызывают передозировки и/или накопления и поэтому предотвращают хорошо известные токсические побочные эффекты;

- устраняют потребность в повторных введениях;

- позволяют корректировать продолжительность обезболивающего действия;

и, таким образом, представляют собой определенное улучшение состояния уровня техники в лечении послеоперационной боли.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция в форме геля для применения в лечении послеоперационной боли, содержащая или состоящая из гидрофильной матрицы, состоящей из производного гиалуроновой кислоты, содержащей местный амидный анестетик в форме основания, и возможно содержащая фармацевтически приемлемые эксципиенты,

при этом производное гиалуроновой кислоты выбрано из:

- аутоперекрестно-сшитых производных, полученных посредством внутренней этерификации, со степенью этерификации, не превышающей 20%, и полученных из гиалуроновой кислоты (НА) со среднемассовой молекулярной массой (MW), изменяющейся в диапазоне от 160 до 230 кДа, предпочтительно составляющей 200 кДа;

- перекрестно-сшитых производных, полученных путем использования перекрестно-сшивающих агентов, таких как BDDE (диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола), со степенью дериватизации, изменяющейся в диапазоне от 2,5 до 25% мольн. относительно повторяющегося звена гиалуроновой кислоты, и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа;

- амидных производных, полученных путем амидирования карбоксильных групп гиалуроновой кислоты и аминогрупп аминов алифатического, арилалифатического, циклоалифатического, ароматического, циклического и гетероциклического рядов, со степенью амидирования, изменяющейся в диапазоне от 0,1 до 50% мольн., и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа;

и местный амидный анестетик выбран из бупивакаина, этидокаина и ропивакаина.

2. Композиция по п. 1, где местный амидный анестетик представляет собой ропивакаин.

3. Композиция по п. 1, где производное гиалуроновой кислоты выбрано из амидов гексадецил-, октадецил- или додецил-алифатического ряда со степенью амидирования, изменяющейся в диапазоне от 0,1 до 50% мольн.

4. Композиция по п. 3, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой гексадециламид, полученный из гиалуроновой кислоты со среднемассовой молекулярной массой, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа, и имеющий среднюю степень амидирования, изменяющуюся в диапазоне от 0,1% мольн. до 10% мольн., предпочтительно от 1 до 3% мольн.

5. Композиция по п. 1 или 2, где производное гиалуроновой кислоты выбрано из:

- аутоперекрестно-сшитых производных, полученных посредством внутренней этерификации, со степенью этерификации, не превышающей 20%, и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 160 до 230 кДа, предпочтительно 200 кДа;

- перекрестно-сшитых производных, полученных путем использования таких перекрестно-сшивающих агентов, как BDDE, со степенью дериватизации, изменяющейся в диапазоне от 2,5 до 25% мольн. относительно повторяющегося звена гиалуроновой кислоты, и полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа.

6. Композиция по любому из п.п. 1-5, где концентрация производного гиалуроновой кислоты составляет от 5 до 40 мг/мл.

7. Композиция по любому из п.п. 1-6, где концентрация местного анестетика в форме основания изменяется в диапазоне от 10 до 35 мг/мл.

8. Композиция по любому из п.п. 1-5, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой гексадециламид, полученный из гиалуроновой кислоты со среднемассовой молекулярной массой, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа, и имеющий среднюю степень амидирования, изменяющуюся в диапазоне от 1 до 3% мольн., и концентрацию от 5 до 15 мг/мл, предпочтительно, изменяющуюся в диапазоне от 7 до 12 мг/мл; еще более предпочтительно, равную 8 мг/мл, а местный анестетик в форме основания представляет собой ропивакаин в концентрации от 10 до 35 мг/мл.

9. Композиция по любому из п.п. 1-8, способная высвободить местный анестетик в липофильной и основной форме пролонгированным образом в течение периода времени вплоть до пяти суток.

10. Способ приготовления композиции по любому из п.п. 1-9, включающий:

- солюбилизацию местного анестетика в его солевой форме в виде одной порции или в виде нескольких порций в водном носителе, предпочтительно забуференном фосфатом физиологическом растворе (PBS);

- осаждение местного анестетика в форме его основания путем обработки раствора, полученного на стадии (а), основанием, предпочтительно NaOH, до достижения значений pH, изменяющихся в диапазоне от 6,5 до 8;

- добавление производного гиалуроновой кислоты к полученной суспензии.

11. Система с регулируемым высвобождением, содержащая или состоящая из матрицы, состоящей из производного гиалуроновой кислоты и местного амидного

анестетика в форме основания,

при этом производное гиалуроновой кислоты выбрано из:

- аутоперекрестно-сшитых производных, полученных посредством внутренней этерификации, со степенью этерификации, не превышающей 20%, полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 160 до 230 кДа, предпочтительно составляющей 200 кДа;

- перекрестно-сшитых производных, полученных путем использования перекрестно-сшивающих агентов, таких как BDDE (диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола), со степенью дериватизации, изменяющейся в диапазоне от 2,5 до 25% мольн. относительно повторяющегося звена гиалуроновой кислоты, полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа;

- амидных производных, полученных путем амидирования карбоксильных групп гиалуроновой кислоты и аминогрупп аминов алифатического, арилалифатического, циклоалифатического, ароматического, циклического и гетероциклического рядов, со степенью амидирования, изменяющейся в диапазоне от 0,1 до 50% мольн., полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа;

и при этом местный амидный анестетик выбран из бупивакаина, этидокаина и ропивакаина.

**12.** Система с регулируемым высвобождением по п. 11, где производное гиалуроновой кислоты выбрано из:

- аутоперекрестно-сшитых производных, полученных посредством внутренней этерификации, со степенью этерификации, не превышающей 20%, полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 160 до 230 кДа, предпочтительно 200 кДа;

- перекрестно-сшитых производных, полученных путем использования перекрестно-сшивающих агентов, таких как BDDE, со степенью дериватизации, изменяющейся в диапазоне от 2,5 до 25% мольн. относительно повторяющегося звена гиалуроновой кислоты, полученных из НА со среднемассовой MW, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа,

в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 10 до 40 мг/мл, предпочтительно от 20 до 30 мг/мл,

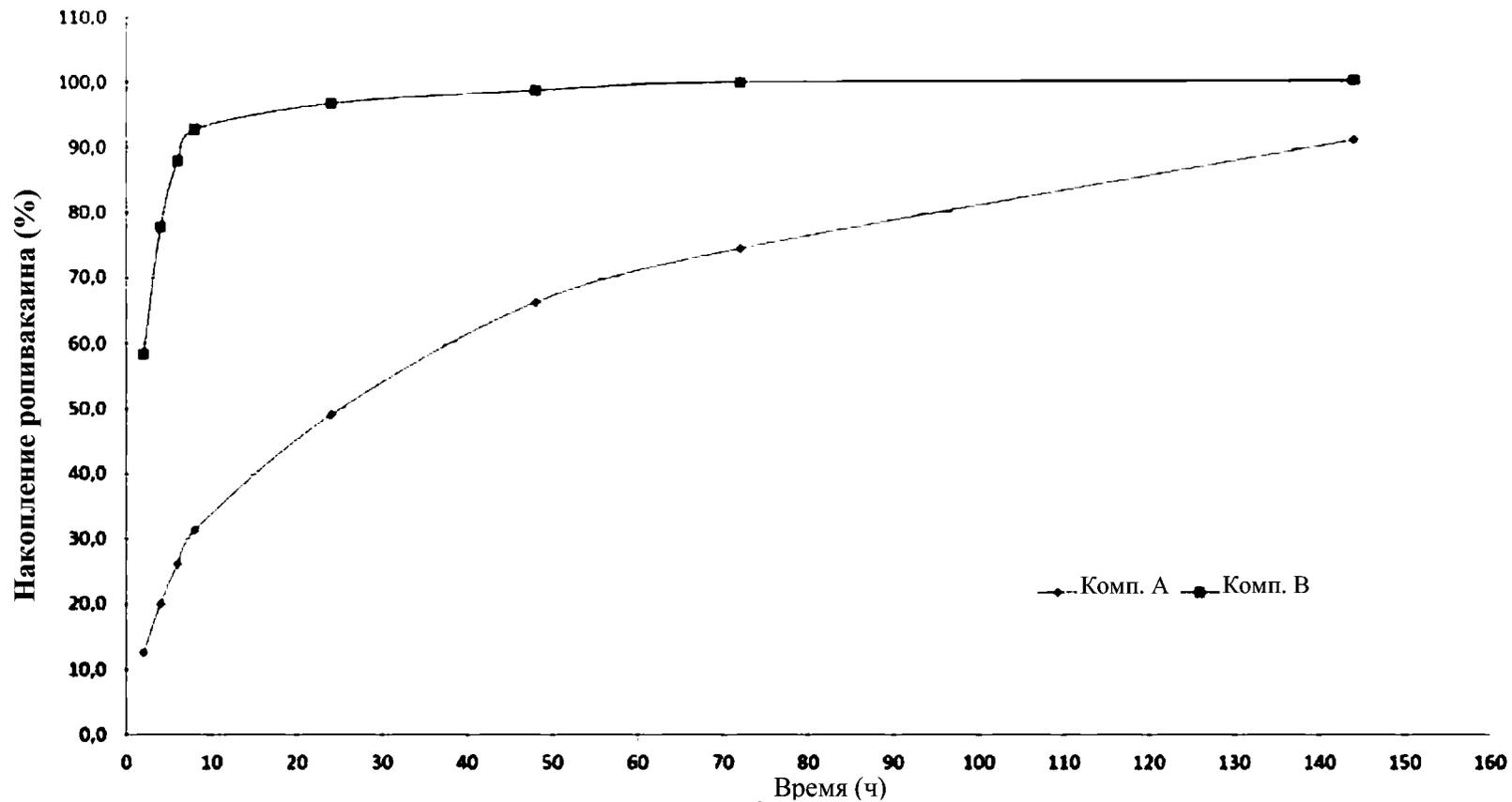
и где местный анестетик в форме основания представляет собой ропивакаин в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 10 до 35 мг/мл.

**13.** Система с регулируемым высвобождением по п. 11, где производное гиалуроновой кислоты представляет собой гексадециламид, полученный из гиалуроновой кислоты со среднемассовой молекулярной массой, изменяющейся в диапазоне от 500 до 730 кДа, и имеющий среднюю степень амидирования, изменяющуюся в диапазоне от 1 до 3% мольн., и концентрацию, изменяющуюся в диапазоне от 5 до 15 мг/мл, предпочтительно от 7 до 12 мг/мл; еще более предпочтительно, составляющую 8 мг/мл, а местный анестетик в форме основания представляет собой ропивакаин в концентрации, изменяющейся в диапазоне от 10 до 35 мг/мл.

**14.** Система с регулируемым высвобождением по любому из п.п. 11-13 для применения в лечении послеоперационной боли.

Фиг. 1

Высвобождение ропивакаина - условия предельного разбавления



Композиция А: ропивакаина основание, 10 мг/мл, в HYADD®-4, 8 мг/мл

Композиция В: ропивакаина HCl, 11,34 мг/мл, в HYADD®-4, 8 мг/мл

(эквивалентно ропивакаина основанию, 10 мг/мл)

Фиг. 2

Усилие по методу фон Фрея

