

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091755** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.01.29

(22) Дата подачи заявки
2014.12.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/4458* (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕПИВАКАИН**

(31) **13/63505**

(32) **2013.12.23**

(33) **FR**

(62) **201891754; 2014.12.23**

(71) Заявитель:
ЛАБОРАТУАР ВИВАСИ (FR)

(72) Изобретатель:

Бон Бетам Жереми, Виталли Ги (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

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

A1

202091755

202091755

A1

КОМПОЗИЦИИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕПИВАКАИН

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С. Не приведены примеры состава, содержащего местный анестетик.

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

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

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

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

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

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

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

[00028] Однако, одним из рисков включения молекул этого

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[00037] Таким образом, изобретение относится к стерилизованной водной композиции, содержащей смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их солей и, по меньшей мере, мепивакаина, где соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты $[HA]$ и концентрацией мепивакаина $[MEPI]$: $[HA]/[MEPI]$ составляет 0,1 или более; $[HA]/[MEPI] \geq 0,1$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[00047] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 20.

[00048] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 26/3.

[00049] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 20/3.

[00050] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 10/3.

[00051] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 7/3.

[00052] В одном из вариантов осуществления соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРI], $[НА]/[МЕРI]$, составляет 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

до 3 МДа.

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

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

[000102] В настоящем изобретении степень перекрестной сшивки X определяют как равную отношению:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000113] В одном из вариантов осуществления стерилизацию посредством автоклавирования паром осуществляют при температуре от 121 до 134°C в течение времени, адаптированного для этой температуры.

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

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

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

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

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

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

[000120] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиолы выбраны из группы, состоящей из маннита, сорбита, мальтита и глицерина в отдельности или в виде смеси.

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

[000122] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000139] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является маннитом, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

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

[000141] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

[000148] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

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

[000150] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

[000157] В одном из вариантов осуществления стерилизованная

водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет от 25 до 35 мг/г общей массы указанной композиции.

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

[000159] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что полиол является глицерином, и его содержание составляет 35 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

[000166] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что

дополнительное соединение является производным витамина С.

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

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

[000169] В одном из вариантов осуществления стерилизованная водная композиция по изобретению отличается тем, что дополнительное соединение, принадлежащее к семейству катехоламинов, является эпинефрином.

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

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

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

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

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

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

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

[000177] В одном из вариантов осуществления дополнительное

соединение является аскорбилфосфатной солью магния, и его содержание составляет от 0,3 до 10 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

- этап гидратации в буферном растворе при рН, близком к физиологическому рН, по меньшей мере одной гиалуроновой кислоты или ее соли в отдельности или в виде смеси для получения гидрогеля,

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

- этап гомогенизации и

- этап стерилизации.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000190] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап упаковки гомогенизированной смеси во флаконы с однократными дозами.

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

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

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

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

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

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

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

[000198] В одном из вариантов осуществления способ по

изобретению отличается тем, что он дополнительно включает по меньшей мере один этап перекрестной сшивки.

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

[000200] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что этап перекрестной сшивки осуществляют с использованием по меньшей мере одного сшивающего средства.

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

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

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

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

[000205] В одном из вариантов осуществления способ по изобретению отличается тем, что после этапа перекрестной сшивки он включает по меньшей мере один этап очистки и промывки,

осуществляемый способами, известными специалистам в этой области.

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

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

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

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

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

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

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

[000213] Термин "эквивалентное количество" означает

эквивалентное количество по массе, в молях или эквивалентную биодоступность при pH, близком к физиологическому pH.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000225] Изобретение также относится к применению мепивакаина для улучшения устойчивости к деградации

реологических свойств инъеклируемой стерилизованной водной композиции гиалуроновой кислоты при тепловой стерилизации.

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

[000227] Изобретение также относится к применению мепивакаина в водной композиции гиалуроновой кислоты, указанной композиции, имеющей деградацию реологических свойств при тепловой стерилизации ниже таковой той же композиции гиалуроновой кислоты, содержащей другой местный анестетик.

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

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

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

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

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

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

[000234] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что другой местный анестетик является лидокаином.

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

[000236] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что один или несколько полиолов выбраны из группы, состоящей из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, ксилита, маннита, эритрита, мальтита и лактитола в отдельности или в виде смеси.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000259] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является сорбитом, и его содержание составляет от 10 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

[000266] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его

содержание составляет от 15 до 30 мг/г общей массы указанной композиции.

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

[000268] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что полиол является мальтитом, и его содержание составляет от 20 до 40 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

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

КОМПОЗИЦИИ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000285] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией

гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет от $7/3$ до $26/3$, $7/3 \leq [НА]/[МЕРІ] \leq 26/3$.

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

[000287] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ], [НА]/[МЕРІ] составляет от 2 до $10/3$, $2 \leq [НА]/[МЕРІ] \leq 10/3$.

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

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

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

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

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

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

[000294] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [МЕРІ]

составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г общей массы указанной композиции.

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

[000296] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет от 0,05 мг/г до 45 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000306] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что концентрация мепивакаина [MEPI] составляет 1 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

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

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

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

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

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

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

гидрохлоридом мепивакаина.

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

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

[000317] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что мепивакаин является рацемическим мепивакаином.

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

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

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

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

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

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

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

[000325] В одном из вариантов осуществления применение или

способы отличаются тем, что общее содержание гиалуроновой кислоты составляет от 0,2% до 5% по массе относительно общей массы указанной композиции.

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

[000327] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере одну не-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту или ее соль в отдельности или в виде смеси.

[000328] В одном из вариантов осуществления применение или способы отличаются тем, что стерилизованная водная композиция содержит по меньшей мере смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их солей.

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

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

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

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

[000335] В одном из вариантов осуществления применение или

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000355] В одном из вариантов осуществления применение или

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Послеоперационной инъекции, особенно, для профилактики перитонеальных спаек;

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

- Инъекции в витреальную полость;

- Инъекции при хирургическом вмешательстве при катаракте;

- Инъекции в гениталии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕРЫ

а) Производство гелей

- Гели перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты

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

- Гели перекрестно-сшитой и взаимопроникающей гиалуроновой кислоты

[000384] Гели, содержащие перекрестно-сшитую и взаимопроникающую гиалуроновую кислоту, получают способом, описанным в патентной заявке WO 2009/071697 на имя автора настоящего изобретения.

- Гели двунаправленно-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты

[000207] Гели, содержащие двунаправленно-перекрестно-сшитую

гиалуроновую кислоту, получают способом, описанным в патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan.

- Местные анестетики

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

- Антиоксиданты и дополнительные соединения

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

- Стерилизация

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

b) Измерения реологических свойств

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

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

[000389] В следующих примерах используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; PRILO: прилокаин; HA: гиалуроновая кислота; % G' : % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

Пример 1:

[000393] Для всех измерений составляют референсную композицию, заменяя водный раствор местного анестетика эквивалентным количеством водного фосфатного буферного раствора

(сохраняя дополнительные соединения).

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

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

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

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

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

$\% \text{ потери} = G' \text{ перед стерилизацией} - G' \text{ после стерилизации} / G' \text{ перед стерилизацией}$

Пример 7:

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

Пример 7-а:

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

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

[000482] В таблице 15 ниже сравнивают различные тестовые

композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Aox: антиоксидант; AC: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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

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

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

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

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

Таблица 15

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

Пример 7-b:

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

степенью перекрестной сшивки $X=0,06$. Соотношение смешиваемых компонентов двух гелей составляет 50/50. Соотношение $[HA]/[MEPI]$ или $[HA]/[LA]$ составляет 6,67.

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

[000487] В таблице 16 ниже сравнивают различные тестовые композиции и полученные результаты. Используют следующие сокращения: LA: местный анестетик; Аох: антиоксидант; АС: дополнительное соединение; LIDO: лидокаин; MEPI: мепивакаин; HA: гиалуроновая кислота; % G': % улучшения эластического компонента G' относительно референсной композиции.

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

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

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

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

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

Таблица 16

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

Пример 8:

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

Пример 8-а:

[000491] В примере 8-а проиллюстрировано влияние различных местных анестетиков (без маннита) на ухудшение реологических свойств при тепловой стерилизации геля двунаправленно-перекрестно-сшитой гиалуроновой кислоты при конечной концентрации 20 мг/г, полученного по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan: при перекрестной сшивке (1% NaOH, степень перекрестной сшивки $X=0,09$, 50°C - 2 часа 30 мин), 2 NaHA с разными молекулярными массами смешивают в пропорции 50/50: первую - со средневзвешенной молекулярной массой 1×10^6 Да, и вторую - со средневзвешенной молекулярной массой 3×10^6 Да. Соотношение [HA]/[MEPI] или [HA]/[LA] составляет 6,67.

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

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

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

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

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

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

№	LA	Aox	AC	[HA] /	%
---	----	-----	----	--------	---

	при- рода	[LA] (мг/ г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/г)	[МЕPI] или [НА] / [LA]	G'
78	нет	0	NA	0	нет	0	n/a	0
79	LIDO	3	NA	0	нет	0	6,67	22
80	MEPI	3	NA	0	нет	0	6,67	26

Таблица 17

[000495] При эквивалентных концентрациях реологические свойства композиций, содержащих двунаправленно-перекрестно-сшитую гиалуроновую кислоту, полученную по патентной заявке WO 86/00079 на имя Allergan, при тепловой стерилизации меньше ухудшаются в присутствии мепивакаина, чем лидокаина.

Пример 8-b:

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

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

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

[000499] Процент улучшения эластического компонента G'

определяют как:

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

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

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

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

Таблица 18

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

Пример 9:

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

Пример 9-а:

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

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

№	LA	Aox	AC	[HA] /	%
---	----	-----	----	--------	---

	при- рода	[LA] (мг/г)	при- рода	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)	[МЕPI] или [НА] / [LA]	G'
16	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
45	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	54
17	LIDO	3	нет	0	нет	0	6,67	-1
18	MEPI	3	нет	0	нет	0	6,67	12
46	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-23
47	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	11

Таблица 19

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

Пример 9-b:

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

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

№	LA		Аох		АС		[МЕPI] или [НА] / [LA]	% G'
	при- рода	[LA] (мг/ г)	природа	[Аох] (мг/ г)	при- рода	[АС] (мг/ г)		
84	нет	0	нет	0	нет	0	n/a	0
96	нет	0	маннит	35	нет	0	n/a	56
90	нет	0	глицерин	35	нет	0	n/a	54
87	нет	0	сорбит	35	нет	0	n/a	46
93	нет	0	мальтит	35	нет	0	n/a	51
85	LIDO	3	Нет	0	нет	0	6,67	-9
86	MEPI	3	Нет	0	нет	0	6,67	5
97	LIDO	3	маннит	35	нет	0	6,67	-1

91	LIDO	3	глицерин	35	нет	0	6,67	-2
88	LIDO	3	сорбит	35	нет	0	6,67	-7
94	LIDO	3	мальтит	35	нет	0	6,67	-2
98	MEPI	3	маннит	35	нет	0	6,67	7
92	MEPI	3	глицерин	35	нет	0	6,67	7
89	MEPI	3	сорбит	35	нет	0	6,67	8
95	MEPI	3	мальтит	35	нет	0	6,67	12

Таблица 20

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

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

Пример 9-с:

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

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

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

Таблица 21

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

Пример 9-d:

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

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

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

Таблица 22

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

Пример 9-е:

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

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

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

Таблица 23

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

Пример 9-f:

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

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

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

Таблица 24

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

Пример 10:

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

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

89	LIDO	25	нет	0	нет	0	0,4	-34
90	ARTI	25	нет	0	нет	0	0,40	-49
91	PRILO	25	нет	0	нет	0	0,40	-52

Таблица 25

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Стерилизованная водная композиция, содержащая смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их солей и, по меньшей мере, мепивакаин, отличающаяся тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ]: $[НА]/[МЕРІ]$ составляет 0,1 или более; $[НА]/[МЕРІ] \geq 0,1$.

2. Стерилизованная водная композиция по п. 1, отличающаяся тем, что соотношение масс между концентрацией гиалуроновой кислоты [НА] и концентрацией мепивакаина [МЕРІ]: $[НА]/[МЕРІ]$ составляет от 0,1 до 50; $0,1 \leq [НА]/[МЕРІ] \leq 50$.

3. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация мепивакаина [МЕРІ] составляет от 0,01 мг/г до 50 мг/г.

4. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что мепивакаин выбран из группы, содержащей рацемический гидрохлорид мепивакаина, гидрохлорид (R)-мепивакаина, гидрохлорид (S)-мепивакаина, рацемический мепивакаин, (R)-мепивакаин и (S)-мепивакаин или его фармацевтически приемлемую соль.

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

6. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что концентрация гиалуроновой кислоты [НА] составляет 20 мг/г общей массы указанной композиции.

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

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

9. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она дополнительно включает по меньшей мере один антиоксидант.

10. Стерилизованная водная композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она дополнительно включает по меньшей мере одно дополнительное соединение.

11. Способ получения стерилизованной водной композиции по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что он включает, по меньшей мере, следующие стадии:

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

- стадию перекрестной сшивки;

- стадию включения мепивакаина в виде водного раствора в гидрогель, полученный на предыдущем этапе,

- стадию гомогенизации и

- стадию стерилизации.

12. Способ получения стерилизованной водной композиции, содержащей смесь перекрестно-сшитых гиалуроновых кислот или их солей, местный анестетик, имеющей реологические свойства после тепловой стерилизации, превосходящие реологические свойства композиции, содержащей лидокаин, отличающейся тем, что лидокаин заменяют эквивалентным количеством мепивакаина при том же рН.

13. Применение мепивакаина вместо лидокаина в эквивалентном количестве для получения композиции гиалуроновой кислоты, содержащей местный анестетик, реологические свойства которой

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

14. Применение стерилизованной водной композиции по любому из пп. 1-10 для составления композиции для заполнения морщин, коррекции дефектов кожи или увеличения объема (скул, подбородка, губ).

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

16. Набор, содержащий стерилизованную водную композицию по любому из пп. 1-10, упакованную в шприцы и стерилизованную после упаковки.

17. Стерилизованная водная композиция по любому из пп. 1-10, предназначенная для замены или дополнения недостающей синовиальной жидкости.

18. Способ улучшения устойчивости к деградации реологических свойств инъецируемой водной композиции гиалуроновой кислоты при тепловой стерилизации, отличающейся тем, что указанная композиция содержит мепивакаин.

19. Применение мепивакаина для улучшения устойчивости к деградации реологических свойств инъецируемой стерилизованной водной композиции гиалуроновой кислоты при тепловой стерилизации.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:
202091755

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
 A61K 31/4458, 31/728, 47/00, A61P 19/02, A61Q 19/08

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	EP 2484387 A1 (Q-MED AB) 08.08.2012, формула, [0015], [0019], [0060], примеры	1-8, 10, 12-14, 16, 18-19 11, 15, 17
X Y	FR 2979539 A1 (TEOXANE) 08.03.2013, формула, примеры	1-2, 7-10, 12-14, 16 11, 15, 17
Y	FR 2938187 A1 (ANTEIS SA) 14.05.2010, формула	15, 17
Y	RU 2496473 C2 (АЛЛЕРГАН ИНДЮСТРИ САС) 27.10.2013, пример 2	11

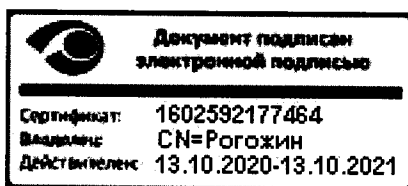
последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
 «А» - документ, определяющий общий уровень техники
 «D» - документ, приведенный в евразийской заявке
 «E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
 «O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
 "P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
 «X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
 «Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
 «&» - документ, являющийся патентом-аналогом
 «L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **03/12/2020**

Уполномоченное лицо:
 Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин