

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044738**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.27

(21) Номер заявки
201990790

(22) Дата подачи заявки
2017.10.06

(51) Int. Cl. *A61M 29/02* (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННЫЕ ОСМОТИЧЕСКИЕ И ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫЕ РАСШИРИТЕЛИ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **62/404,997**

(32) **2016.10.06**

(33) **US**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/IB2017/056187**

(87) **WO 2018/065956 2018.04.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИСЕМ ТЕКНОЛОДЖИ С.Р.О
(CZ)

(72) Изобретатель:
Стой Владимир, Друнецки Томаш,
Дудич Мирослав, Стехличек Петр,
Вокоунова Зденка (CZ)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-8400494
US-A1-2001046518
WO-A2-03037161
WO-A1-9503848
WO-A1-2004073690

(57) Цервикальный расширитель, включающий стержень, содержащий частично или полностью дегидратированный гидрогель, содержащий нерастворимый в воде синтетический гидрофильный полимер, способный к радиальному расширению при абсорбции воды из жидкости тела. Цервикальный расширитель размягчает и доводит до созревания цервикальную ткань и расширяет цервикальный канал в результате комбинированного действия радиального расширения гидрогелевого стержня и осмотического оттока воды из ткани. Осмотический отток вызывается по меньшей мере одним осмотически активным соединением, таким как водорастворимая соль, полиэлектролит или их смесь, причем по меньшей мере одно осмотически активное соединение диспергировано в гидрогеле. Цервикальный расширитель может также содержать нетоксичный пластификатор гидрогеля, такой как вода.

B1

044738

044738

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В заявке на данное изобретение испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/404997, поданной 6 ноября 2016 г., содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к цервикальным расширителям и способам получения цервикальных расширителей.

Уровень техники

Расширение тканей используется в различных хирургических процедурах. Расширение тканей может быть временным или постоянным. Одним из известных примеров временного расширения является расширение цервикального канала в гинекологии. Оно обеспечивается во время родов естественным путем, но может быть проведено искусственно путем использования различных способов, таких как введение простагландинов (см. M.J. Keirse, Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. - The Journal of Reproductive Medicine, 1993, Vol. 38, p. 89-100). Цервикальный канал можно временно расширить также в результате кратковременного радиального воздействия с помощью механического расширителя. Механические расширители обычно представляют собой наборы пластиковых или металлических стержней различной конструкции (например, расширители Гегара, расширители Хэнка) возрастающего диаметра, которые последовательно вводятся в цервикальный канал. Более новые механические расширители описаны, например, в патенте США № 7.105.007 (под названием Cervical medical device, system and method). Механическое давление, создаваемое этими устройствами, частично и обратимо дегидратирует ткань, которая становится более мягкой и более деформируемой. Однако максимальная скорость частичного дегидратирования, вызванного механическим давлением, ограничивается гидравлической проницаемостью клеточных стенок, и отток воды из ткани занимает некоторое время. Следовательно, механические расширители заставляют ткань расширяться быстрее, чем позволяет скорость дегидратации, что может привести к разрыву клеточных мембран и последующему повреждению ткани и даже к образованию рубцов.

Поэтому были разработаны надувные расширяющие катетеры различной конструкции (см., например, опубликованную заявку на патент США 2004/0116955 и патент США № 4.664.114), позволяющие обеспечить более безопасное, более медленное и более контролируемое расширение цервикального канала. Тем не менее скорость расширения все еще трудно регулировать, а следовательно, легко можно превысить безопасное предельное значение, соответствующее скорости оттока телесных жидкостей из ткани.

Альтернативой механической дегидратации цервикальной ткани является осмотическая дегидратация с использованием оттока воды из ткани в результате локальной осмотической неравновесности. Этот метод используется осмотическими расширителями Lamichel®, которые дегидратируют цервикальную ткань, используя сульфат магния, диспергированный в порах синтетического губчатого носителя (см. патент США № 4.467.806). Такое размягчение и расширение ткани является обратимым и сопровождается минимальными изменениями гормонального уровня или необратимыми изменениями цервикальной ткани. Эти устройства работают по чисто осмотическому принципу, поскольку гидрогелевая губка, используемая в качестве носителя соли, сама по себе является мягкой и не может оказывать значительного механического давления на ткань.

Еще более эффективными являются осмотические гидрогелевые цервикальные расширители, сочетающие локальную осмотическую дегидратацию ткани с механическим расширением вследствие набухания устройства. Этот способ использует введение в цервикальный канал дегидратированного гидрогелевого (или "ксерогелевого") стержня. Ксерогель оказывает гипертоническое действие на соприкасающуюся с ним ткань и таким образом вызывает отток воды из ткани. По мере увеличения осмолярности в ткани и ее уменьшения в гидрогелевом стержне осмотический градиент уменьшается до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие. Стержень расширяется в объеме по мере того, как ксерогель гидратируется, превращаясь в гидрогель. Его расширение создает регулируемое механическое давление на цервикальную ткань, способствуя ее дегидратации. Кроме того, его расширение помогает поддерживать тесный контакт между тканью и устройством, который необходим для осмотической транспортировки воды. Следовательно, гидрогелевый цервикальный расширитель сочетает свойства механических расширителей и осмотических расширителей, обеспечивая оптимальный результат.

В последнее время стали использовать для расширения тканей гидрогели. Что касается "природных" средств цервикального расширения, то на протяжении веков использовали высушенные стебли ламинарии японской (*Laminaria Japonica*) (см., например, патент США № 4.624.258 и M.X.Goldrath, Vaginal removal of the pedunculated submucous myoma: the use of laminaria. - Obstetrics and Gynecology, 1987, Vol. 70, p. 670-672). Стебель ламинарии содержит природный полисахаридный гидрогель, способный расширять высушенный стебель при его гидратации, вызывая как осмотический перенос воды, так и механическое расширение во время гидратации водой из биологических жидкостей. Однако расширители из ламинарии обладают определенными недостатками, а именно гидратация происходит сравнительно медленно и довольно неравномерно, форма и геометрия высушенных стеблей довольно неравномерны,

осмотическое давление имеет сравнительно небольшое значение, механическое расширение может быть ограничено из-за противодействия жесткой цервикальной ткани (например, во внутреннем зеве), механическая прочность в состоянии максимальной гидратации может быть слишком низкой, не способной предотвратить распад, стерилизация продукта может носить неопределенный характер, отсутствуют внешние признаки или свойства, которые не допускали бы многократного использования и тем самым снижали бы риск инфицирования.

Указанные недостатки вынудили искать улучшенные синтетические гидрогелевые расширители. Например, А. Michaels в патенте США № 4.237.893 предложил составной гидрогелевый расширитель, а V. Stoy et al. в патенте США 4480642 использовали синтетические акриловые гидрогели для анизотропно набухающих синтетических гидрогелевых расширителей. И теперь такими продуктами, например, как цервикальные расширители DILAPAN S®, можно заменить и высушенные стебли ламинарии, и осмотические расширители Lamicel® (см., например, D.A. Grimes et al. Lamicel versus laminaria for cervical dilation before early second-trimester abortion: a randomized clinical trial. - *Obstetrics and Gynecology*, 1987, Vol. 69, p. 887-890 и E.C. Wells et al. Cervical dilation: A comparison of Lamicel and Dilapan.- *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1989, Vol. 161, p. 1124-1126).

Краткое описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением предлагается цервикальный расширитель, включающий стержень, содержащий частично или полностью дегидратированный гидрогель, содержащий нерастворимый в воде синтетический гидрофильный полимер, способный к радиальному расширению при абсорбции воды из жидкости тела. Цервикальный расширитель включает также по меньшей мере одно осмотически активное соединение, диспергированное в гидрогеле.

Кроме того, в настоящем документе описан способ получения указанного цервикального расширителя. Этот способ включает обеспечение гидрогеля в частично или полностью дегидратированном состоянии и растяжение гидрогеля в осевом направлении при температуре, которая превышает температуру стеклования нерастворимого в воде синтетического гидрофильного полимера, с получением таким образом стержня, содержащего частично или полностью дегидратированный гидрогель, и достижением способности к радиальному расширению. Затем стержень, содержащий частично или полностью дегидратированный гидрогель, охлаждают в нагруженном осевым усилием состоянии до температуры окружающей среды.

Кроме того, в настоящем документе описан дополнительный способ получения этого цервикального расширителя. Дополнительный способ включает получение гидрогеля в гидратированном состоянии, растяжение гидрогеля в осевом направлении и поддержание заданной длины гидрогеля во время его сушки, с получением таким образом стержня, содержащего частично или полностью дегидратированный гидрогель, и приданием ему способности к радиальному расширению.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен график концентрации NaCl в гидрогеле в равновесии с раствором NaCl в конечном ксерогелевом стержне, полученном согласно примеру 1.

На фиг. 2 приведен вид в перспективе цервикального расширителя в дегидратированном состоянии (на верхнем рисунке) и в гидратированном состоянии (на нижнем рисунке).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение позволяет создать более эффективный гидрогелевый цервикальный расширитель путем диспергирования по меньшей мере одного осмотически активного соединения в частично или полностью дегидратированном синтетическом гидрогелевом стержне и таким образом сочетать несколько средств осмотической дегидратации цервикальной ткани в одном и том же устройстве. Осмотически активное соединение представляет собой ионогенное водорастворимое вещество, способное абсорбировать воду и создавать водный раствор, если только оно не вкраплено в гидрогель. Осмотически активное соединение диспергируют в гидрогелевом материале (т.е. в гидрогелевой матрице) стержня.

В одном из вариантов реализации цервикального расширителя низкомолекулярную или полимерную соль диспергируют в анизотропно расширяющемся дегидратированном гидрогеле. Хотя для создания осмотического градиента, вызывающего отток воды из окружающей ткани, можно использовать и соли, и дегидратированные гидрогели, между ними существуют некоторые различия. В частности, осмотическое давление и объем воды, оттекающей из ткани, будут больше у соли, чем у частично дегидратированного соответствующим образом гидрогеля (ксерогеля). Используемый в настоящем документе термин "ксерогель" относится к гидрогелю, дегидратированному до его жесткого (твердого) состояния, т.е. до состояния с остаточной концентрацией воды, при которой температура стеклования (T_g) выше, чем температура окружающей среды или тела, в зависимости от того, которая из них имеет большее значение. Используемый в настоящем документе термин "частично дегидратированный гидрогель" относится к гидрогелю в его пластифицированном (т.е. обратимо деформируемом) или резиноподобном (т.е. эластичном) состоянии, при котором содержание воды является достаточно большим, чтобы T_g оказалась ниже температуры окружающей среды, но не превышает содержания жидкости в равновесном состоянии с изотоническим водным раствором. Поскольку термины "ксерогель" и "частично дегидратированный

гидрогель" относятся к гидрогелевому компоненту, имеющему различные уровни дегидратации, эти два термина являются в настоящем документе взаимозаменяемыми, за исключением тех случаев, когда существует конкретная причина для их различия. Кроме того, в отличие от солей, которые могут мигрировать от места расширения в результате диффузии или оттока в растворенном состоянии, гидрогели остаются на месте до тех пор, пока не будут удалены. Кроме того, соли не могут создавать механическое давление на цервикальную ткань в отличие от гидрогелей. Наконец, некоторые многозарядные ионы из солей (например, Ca^{2+} , Al^{3+} , Zn^{2+} или Mg^{2+}) способны создавать высокое осмотическое давление, но могут и взаимодействовать с тканевыми компонентами (например, с белками) и вызывать неблагоприятную реакцию. Напротив, гидрогели обычно инертны по отношению к тканевым компонентам и обладают высокой биосовместимостью.

В другом варианте реализации цервикального расширителя по меньшей мере одно осмотически активное соединение представляет собой полиэлектролит, предпочтительно полиэлектролитную соль с фиксированным отрицательным зарядом, содержащую отрицательно заряженные группы, например, такие как карбоксилатные группы, сульфатные группы, сульфонатные группы или фосфатные группы. Примерами таких полиэлектролитов являются полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислоты; поли(этиленсульфоновая кислота); поли(фосфорная кислота); поли(стиролсульфоновая кислота); поли(винилсерная кислота); поли(винилфосфоновая кислота); поли(малеиновая кислота); поли(2-метакрилоилоксиэтан-1-сульфоновая кислота); поли(3-метакрилоилоксипропан-1-сульфоновая кислота); поли(3-(винилокси)пропан-1-сульфоновая кислота); поли(4-винилфенилсерная кислота) и соответствующие их соли, в частности соли с однозарядными противокатионами, такими как катион натрия, калия, лития, аммония или катион органического основания, такой как NR_4^+ или NR_3H^+ (где R обозначает алкильные или гидроксилалкильные заместители с одним-четырьмя атомами углерода в цепи), пиридин и др. Следует отметить, что многие органические основания являются биологически активными и могут также служить для подавления боли, инфекций и др. Кроме того, водорастворимые полиэлектролиты, используемые в качестве осмотически активного соединения, можно получать и из других водорастворимых ионогенных полимеров и сополимеров, хорошо известных специалистам в данной области.

Преимущественно полиэлектролит вкраплен в сеть гидрогеля. В процессе цервикального расширения в гидрогеле остается количество вкрапленного полиэлектролита, составляющее по меньшей мере 50%, но более предпочтительно 90% от общей массы вкрапленного полиэлектролита. Полиэлектролит можно образовать в самой гидрогелевой сети, например, путем полимеризации образующего полиэлектролит водорастворимого мономера в гидрогелевой сети. Этот способ приводит к образованию одного типа взаимопроникающей сетки. А с другой стороны, можно сформировать сетку гидрогеля вокруг полиэлектролитных цепей или частиц путем полимеризации молекул мономера или коагуляции образующих гидрогель цепей в присутствии полиэлектролита или же с использованием других способов образования полимера, известных специалистам в данной области техники. При этом образуется другой тип взаимопроникающей сетки или структура с дискретными осмотическими ячейками, диспергированными в сплошном гидрогелевом материале.

Предпочтительно полиэлектролит присутствует в цервикальном расширителе в количестве, составляющем примерно от 1 примерно до 60%, более предпочтительно в количестве примерно от 1 примерно до 50%, еще более предпочтительно в количестве примерно от 5 примерно до 40%, но еще более предпочтительно в количестве примерно от 5 примерно до 20% от массы дегидратированного гидрогелевого стержня.

Преимущественно полиэлектролит можно объединить с однозарядными противокатионами, такими как Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ , NR_4^+ или NR_3H^+ (где R представляет собой алкильный или гидроксилалкильный заместитель с одним-четырьмя атомами углерода), или их смесью с образованием осмотически активного соединения другого типа.

В другом варианте реализации цервикального расширителя по меньшей мере одно осмотически активное соединение представляет собой низкомолекулярную нетоксичную водорастворимую соль, способную диффундировать из гидрогеля по меньшей мере в его полностью гидратированном состоянии и образованную из однозарядного катиона и моно-, ди-, три- или даже многозарядного аниона. Предпочтительно однозарядный катион представляет собой Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ , NR_4^+ или NR_3H^+ (где R представляет собой алкильный или гидроксилалкильный заместитель с одним-четырьмя атомами углерода) или их смесь.

В другом варианте реализации указанные однозарядные катионы объединяют с водорастворимыми противоанионами, например, такими как Cl^- , F^- , Br^- , SO_4^{2-} , CNS^- , PO_3^{3-} , PO_3H^{2-} , PO_3H_2^- , CO_2^{2-} , CO_2H^- , HCOO^- , CH_3COO^- , $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ (где n представляет собой целое число от 1 до 6) или анионами, полученными из органических гидроксильных кислот или аминокислот, или их комбинациями. Одной из предпочтительных солей является хлорид натрия вследствие его естественного присутствия в жидкостях тела и его растворимости, которая мало зависит от температуры.

Комбинацию катион-анион можно диспергировать в гидрогеле в виде твердой соли, в виде высококонцентрированного водного раствора соли или в виде их комбинации. Например, соли можно диспергировать в сплошной гидрогелевой матрице равномерно или можно создать градиент концентрации, ко-

гда на поверхности гидрогеля находится больше соли, чем в его объеме. В одном из вариантов реализации соль может представлять собой кристаллы, полностью или частично вкрапленные в дегидратированную гидрогелевую матрицу. Предпочтительно гидрогель представляет собой сплошную полимерную матрицу, а не губку, которая не может создавать значительное внешнее давление при своем расширении.

Предпочтительно соль вводят в гидрогель в две основные стадии. Сначала гидрогель приводят в контакт с избытком водного раствора выбранной соли и позволяют ионам соли (катионам и анионам) диффундировать в гидрогель. Концентрация соли в гидрогеле постепенно приближается к равновесному значению, когда отношение концентраций внутри и снаружи гидрогеля соответствует коэффициенту ее распределения. Диффузию ионов в гидрогель можно ускорить путем повышения температуры.

По истечении определенного времени или после того, как концентрация ионов достигает заданного значения, рассчитанного по требуемой конечной концентрации соли, гидрогель извлекают из водного раствора и помещают на подходящие сушильные полки. Гидрогель растягивают до заранее заданного удлинения, которое рассчитывают так, чтобы оно позволяло достичь требуемого осевого и радиального изменения размеров между дегидратированным состоянием и гидратированным состоянием гидрогеля. Было установлено, что предпочтительно при максимальном набухании в физиологических условиях дегидратированный стержень гидрогеля не должен изменять свою длину в любом направлении более чем приблизительно на четверть (на +25% или на -25%). Еще более предпочтительно, чтобы осевое изменение длины при гидратации стержня составляло от -20 до +10%. Изменение осевой длины можно регулировать гидратацией и степенью удлинения в начале этой стадии сушки. Если перед сушкой гидрогель растянуть сильнее, то он при гидратации расширяется слабее или даже сжимается.

Например, степень удлинения можно определить следующим образом. Сначала можно рассчитать коэффициент объемного расширения VEXF. Коэффициент объемного расширения VEXF представляет собой отношение объема гидрогеля в конечном состоянии 1 к объему ксерогеля в начальном состоянии 0. Понятно, что состояния 1 и 0 могут быть *in vivo* или *in vitro*, в то время как необходимые параметры определяют в моделированных экспериментальных условиях.

В начальном состоянии 0 ксерогель с массой G_0 состоит из g_{10} граммов растворителя, водорастворимой соли или пластификатора (включая остаточную воду) и g_{20} граммов полимера, тогда массовая доля растворителя будет составлять $w_{10}=g_{10}/G_0$, а массовая доля полимера будет составлять $w_{20}=g_{20}/G_0$, причем $w_{10}+w_{20}=1$. Если полимер имеет плотность d_p , растворитель имеет плотность d_s , а парциальные объемы полимера и растворителя являются аддитивными величинами (т.е. смесь считают "идеальным раствором"), тогда плотность растворителя в его начальном состоянии будет составлять $d_{e0}=d_{10}\cdot(1-w_{20})+d_{20}\cdot w_{20}$, а его объем будет составлять $V_0=G_0/d_{e0}$.

В конечном состоянии 1 масса гидрогеля достигает значения G_1 , когда растворитель обменивается на внешнюю изотоническую среду, которая вызывает набухание полимера. Растворитель теперь состоит из того же количества полимера g_{20} (естественно, при условии, что полимер нерастворим в изотонической среде), но из другого количества изотонической среды g_{m1} . Следовательно, $G_1=g_{20}+g_{m1}$, а массовые доли изотонической среды и полимера составляют $w_{m1}=g_{m1}/G_1$ и $w_{21}=g_{20}/G_1$ соответственно, причем $w_{m1}+w_{21}=1$. Плотность растворителя в состоянии 1 будет составлять $d_{e1}=d_{m1}\cdot(1-w_{21})+d_{20}\cdot w_{21}$ при том же самом допущении, что парциальные объемы являются аддитивными величинами. Объем растворителя теперь будет составлять $V_1=G_1/d_{e1}$, а коэффициент объемного расширения $=V_1/V_0$.

Можно также видеть, что объемные доли полимера $v_{20}=(g_{20}\cdot d_{20})/(G_0\cdot d_{e0})$ и $v_{21}=(g_{20}\cdot d_{20})/(G_1\cdot d_{e1})$ таковы, что $v_{20}\cdot G_0\cdot d_{e0}=v_{21}\cdot G_1\cdot d_{e1}$, а следовательно, $v_{20}\cdot V_0=v_{21}\cdot V_1$, так что коэффициент объемного расширения $VEXF=v_{20}/v_{21}$.

Другими словами, коэффициент объемного расширения (VEXF) гидрогеля между двумя различными состояниями с двумя различными содержаниями жидкости равен обратному отношению объемной доли полимера в этих двух состояниях. В качестве альтернативы коэффициент объемного расширения VEXF можно рассчитать по относительному изменению массы $VEXF=(G_1/G_0)\cdot(d_{e1}/d_{e0})$.

Зная значение VEXF для данной системы ксерогель - гидрогель, можно рассчитать коэффициент линейного расширения (LINEXF) в трех разных направлениях. В случае изотропного изменения $LINEXF=VEXF^{(1/3)}$. Для анизотропного набухания коэффициенты линейного расширения следует определить для трех отдельных направлений, например $LINEXF_x$, $LINEXF_y$ и $LINEXF_z$, и тогда он принимает значение $VEXF=LINEXF_x\cdot LINEXF_y\cdot LINEXF_z$.

В качестве примера рассмотрим цилиндрический ксерогелевый стержень из многоблочного акрилового сополимера, способного к конечному расширению $VEXF=8$ и к трехкратному увеличению диаметра (например, приблизительно от $(4\pm 0,2)$ мм в ксерогелевом состоянии приблизительно до 12 мм в полностью гидратированном состоянии). Если ксерогель набухает изотропно, тогда $LINEXF=VEXF^{(1/3)}=2$ в каждом направлении, и конечный диаметр будет составлять только 8 мм. В то же время длина стержня также увеличилась бы в два раза, например от 65 до 130 мм. Чтобы достичь требуемого диаметра 12 мм при изотропном расширении, длина должна была бы увеличиться до 195 мм - что слишком много с точки зрения анатомии шейки матки. Так что VEXF должен иметь значение 27, т.е. увеличиться по объему в 27 раз, так что конечный гидрогель будет иметь очень низкую концентрацию полимера. Это приведет к

очень низкой механической прочности и очень низкому давлению на цервикальную ткань при набухании.

Теперь, если будем исходить от гидрогелевого стержня в его конечном гидратированном состоянии, имеющего требуемые конечные размеры (например, гидратированный диаметр 12 мм и гидратированную длину 55 мм), и рассмотрим его длину в направлении оси Z, тогда $\text{LINEXF}_z x=55/65=0,85$. Ее можно достичь, если растянуть гидрогель в $(\text{LINEXF}_z)^{-1}=1,18$ раза в длину и фиксировать его в таком положении до тех пор, пока он не высохнет до состояния ксерогеля. Диаметр гидрогеля при высыхании до состояния ксерогеля будет меньше в $1/\text{LINEXF}_d=1/((\text{VEXF}/\text{LINEXF}_z)^{1/2})=1/(8 \cdot 1,18)^2=0,325$. Следовательно, стержень ксерогеля будет иметь диаметр 3,9 мм и длину 65 мм и изменит свои размеры до требуемого диаметра 12 мм и длины 55 мм в полностью гидратированном состоянии.

Растянутые гидрогелевые стержни можно высушить до предварительно заданного содержания воды. Определенное количество воды удаляют путем испарения, пока гидрогель подвергается осевому натяжению. Сушка с фиксированной длиной создает напряжение, которое ориентирует полимерные цепи предпочтительно в осевом направлении. И когда гидрогель гидратируется водой из жидкостей тела, то рандомизация ориентированных цепей ослабляет осевое расширение и усиливает радиальное расширение, что выгодно для расширения цервикального канала.

Сушку на воздухе в аксиально-напряженном состоянии можно проводить в различных условиях (меняя температуру, скорость подачи воздушного потока, влажность воздуха и другие параметры), обеспечивающих образование гладкой поверхности и получение ксерогелевого стержня постоянного диаметра. Оптимальные условия сушки связаны с требуемым временем сушки, требуемым качеством поверхности ксерогеля и допустимыми отклонениями диаметра ксерогелевого стержня. В одном из вариантов реализации сушку сначала проводят при температуре окружающей среды на воздухе с относительной влажностью ниже 50% до тех пор, пока не будет удалено количество воды, составляющее более 50% от ее массы, а затем сушку завершают при повышенной температуре более 70°C, пока стержни все еще закреплены на сушильных полках. Другой способ сушки использует высокую температуру сушки примерно более 105°C, при которой даже полностью дегидратированный полимер находится в своем эластичном состоянии.

В целом, условия сушки выбирают таким образом, чтобы испаряющаяся с поверхности вода могла компенсироваться за счет диффузии изнутри в степени, достаточной для поддержания наружной оболочки в частично гидратированном и деформируемом состоянии. Если испарение происходит слишком быстро и/или температура слишком низкая, то на внешней поверхности может образоваться деформированная "пленка".

Полученный ксерогелевый стержень содержит соли в заданной концентрации, которая зависит от таких параметров, например, как время диффузии, скорость диффузии, коэффициент распределения или гидратация полимера при определенной концентрации соли, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Например, ксерогель может содержать соль или смесь различных солей в количестве, составляющем от 3 до 60%, предпочтительно от 3 до 50% от общей его массы. Более высокие концентрации соли обеспечивают более высокую осмотическую дегидратацию, но обычно их труднее достичь из-за ограниченной растворимости некоторых солей и из-за осмотической дегидратации гидрогеля. Таким образом, концентрация соли предпочтительно составляет от 7 до 45%, более предпочтительно от 7 до 25%, ещё более предпочтительно от 9 до 35%, наиболее предпочтительно от 9 до 19% от общей массы ксерогеля.

Различное распределение концентрации соли в ксерогеле можно обеспечить путем изменения концентрации соли и условий сушки. Например, один из вариантов реализации включал условия, приводящие к увеличению концентрации соли от центра ксерогеля к его периферии, причем соль присутствовала на поверхности ксерогеля в виде мелких кристаллов, вкрапленных в поверхностный слой ксерогеля. Такое распределение соли может привести к более быстрой дегидратации ткани и ускоренному созреванию и расширению шейки матки. Распределение соли зависит от ее концентрации и условий процесса сушки. Более высокие концентрации соли (обычно составляющие, например, более 10-15% от массы гидрогеля в зависимости от типа соли и состава гидрогеля) создают более крутые градиенты концентрации или даже "пленку" из мелких кристаллов соли, вкрапленных в ксерогель. Более медленные режимы сушки (более низкие температуры сушки, более высокая относительная влажность воздуха при сушке) склонны способствовать этому выделению соли и образованию более крупных кристаллов соли. Предпочтительно концентрация соли в ксерогеле составляет от 5 до 15%, хотя можно обеспечивать и использовать концентрации соли величиной до 50% от общей массы гидрогеля.

В другом варианте реализации цервикального расширителя гидрогель в расширителе пластифицируют подходящей нетоксичной полярной жидкостью, способной снизить температуру стеклования нерастворимого в воде синтетического гидрофильного полимера, образующего гидрогель. Такой пластификатор делает ксерогель менее ломким и менее склонным к разрушению, особенно при более низких температурах. Кроме того, он ускорит диффузию воды в гидрогель, способствуя тем самым набуханию аморфной фазы в гидрогеле. Пластифицированный ксерогель будет легче подвергаться деформации, так что его можно будет легко согнуть или придать ему форму, соответствующую определенной геометрии

цервикального канала. Наконец, пластификатор может сделать ксерогелевый стержень более мягким и снизить риск повреждения ткани во время введения. Наиболее предпочтительными пластификаторами являются глицерин, моноацетат глицерина, диацетат глицерина, формиат глицерина, гликолевая кислота, 1,2-пропиленгликоль, диметилсульфоксид (ДМСО), вода или их смеси.

Предпочтительно пластификатор присутствует в концентрации примерно от 3 до 25% от массы ксерогеля. Более предпочтительно пластификатор представляет собой воду, присутствующую в концентрации примерно от 5 до 22% от массы ксерогеля. Особенно предпочтительным пластификатором является вода, которая может всасываться в стерильный ксерогель через полупроницаемую мембрану, такую как проницаемый стерилизационный пакет, предназначенный для автоклавирования или газовой стерилизации. Как только требуемая концентрация воды в ксерогеле будет достигнута, это устройство можно герметизировать во вторичный пакет, непроницаемый для воды или водяных паров.

Еще одним преимуществом использования воды в качестве пластификатора является облегчение стерилизации ксерогеля ионизирующим излучением, таким как гамма- или бета-излучение. В частности, стерилизация в присутствии водного пластификатора ослабляет изменение цвета ксерогеля и улучшает механические свойства гидрогеля после его полной гидратации. Рекомендуемые дозы облучения для стерилизации гамма- или бета-излучением составляют от 20 до 50 кГр, но предпочтительно от 25 до 45 кГр.

Одним из аспектов раскрытого в настоящем документе цервикального расширителя является анизотропное набухание частично дегидратированного ксерогеля или полностью дегидратированного ксерогеля до гидрогеля, который гидратируется водой, абсорбированной из тканей и жидкостей тела. Например, ксерогелевый стержень может расширяться в радиальном направлении по меньшей мере вдвое и даже по меньшей мере втрое относительно его первоначального диаметра (т.е. более чем на 200% от его дегидратированного диаметра), тогда как его осевое расширение намного меньше и может даже быть отрицательным (т.е. стержень укорачивается). На практике осевое изменение должно составлять менее одной четверти (т.е. + или -25%) от первоначальной длины ксерогелевого стержня. Анизотропность расширения стержня важна для цервикального расширения. Например, если требуется провести радиальное расширение от 4 до 12 мм в диаметре, то при изотропном расширении длина стержня увеличилась бы от первоначального значения, например 65 мм, до чрезмерной длины 195 мм. Что еще более важно, трехкратное равномерное расширение во всех направлениях привело бы к 27-кратному увеличению объема стержня. При этом в гидрогеле осталась очень малая объемная доля полимерного компонента (примерно 3,7% от его объема, если только в исходном ксерогеле вообще имелся полимер). Такая низкая концентрация полимерной сетки вряд ли обеспечит достаточную механическую прочность или достаточное давление при набухании.

Предлагаемый в настоящем документе цервикальный расширитель также содержит стержень, представляющий собой частично или полностью дегидратированный гидрогель. Механические и физико-химические свойства гидрогеля важны для функционирования цервикального расширителя. Например, к физико-химическим свойствам относятся максимальная скорость гидратации (выражаемая, например, через равновесное содержание жидкости) и давление набухания, создаваемое при определенной скорости гидратации, в то время как механические свойства в полностью гидратированном состоянии включают предел прочности при растяжении, относительное удлинение при разрыве и сопротивление распространению разрушения. Предпочтительно скорость гидратации гидрогеля соответствует содержанию жидкости от 75 до 95% от массы гидрогеля, находящегося в равновесии с изотоническим раствором при pH от 7 до 7,5 и температуре 35°C, но более предпочтительно соответствует содержанию жидкости от 85 до 93% от массы гидрогеля. Кроме того, гидрогель не должен содержать токсичных или раздражающих экстрагируемых веществ, должен быть достаточно стабильным и способным подвергаться стерилизации.

Подходящими гидрогелями для цервикального расширителя являются гидрогели с сеткой, образованной, по меньшей мере, частично путем физических взаимодействий, а не в результате создания ковалентных связей. Примерами таких гидрогелей являются гидрогели на основе поливинилового спирта (ПВС), описанные, например, в следующих патентах США: 4.734.097, 4.663.358, 5.981.826, 6.231.605 и 7.332.117, каждый из которых включен в описание во всей своей полноте путем ссылки на него.

Другим подходящим классом гидрогелей для цервикального расширителя являются гидрофильные полиуретаны и полимочевины (ГПУ). Примеры таких гидрофильных полиуретанов и полимочевин можно найти в патенте США № 5.688.855, который включен в описание во всей своей полноте путем ссылки на него.

Хотя гидрогели из ПВС и ГПУ и обладают хорошими механическими свойствами в гидратированном состоянии, в них могут отсутствовать ионогенные группы, такие как сульфоновая, сульфатная или карбоксильная группа, которые придают гидрогелю плотность фиксированных отрицательных зарядов (ПФОЗ), которая улучшает давление набухания.

Таким образом, наиболее предпочтительными полимерами для гидрогелей цервикального расширителя являются физически сшитые акриловые гидрогели на основе мультиблочных сополимеров (МБС). Например, данные "термопластичные" гидрогели основаны на гидролизованном или аминированном

полиакрилонитриле (ПАН) и описаны в нескольких патентах США, таких как патенты США № 4.943.168, 5.252.692, 6.593.451, 6.451.922, 6.232.406, 5.252.692, 4.420.589, 4.379.874, 4.369.294, 4.370.451, 4.337.327, 4.331.783, 4.107.121 и 3.948.870, каждый из которых включен в описание во всей своей полноте путем ссылки на него.

Указанные гидрогели содержат акриловый сополимер, представляющий собой продукт частичного гидролиза или аминолитиза полиакрилонитрила (ПАН), где частичный гидролиз или аминолитиз достигают путем взаимодействия ПАН, растворенного в концентрированном растворе тиоцианата натрия, в присутствии гидроксида щелочного металла, предпочтительно гидроксида натрия, при температуре от 30 до 100°C, предпочтительно от 50 до 85°C, с получением вязкого раствора частично гидролизованного или аминолитизованного полиакрилонитрильного сополимера.

Указанные гидрогели на основе гидролизованного или аминолитизованного ПАН известны своей высокой механической прочностью (и своим высоким сопротивлением распространению разрушения и усталости) даже при высоком содержании воды. Их боковые нитрильные группы организованы в последовательности (или "блоки"), которые чередуются с последовательностями гидрофильных акриловых групп, выбранных из группы, состоящей из следующих: акриламид, N-замещенный акриламид, акриламидин, N-замещенный акриламидин, акриловая кислота и ее соли. Последовательности из мономерных звеньев с боковыми нитрильными группами отделяются от других полимерных структур в виде кристаллических доменов с кристаллическостью, типичной для ПАН, которую можно обнаружить, например, путем дифракции рентгеновских лучей или с помощью ЯМР твердого тела. Кристаллические домены образуют трехмерную сетку, которая обеспечивает гидрогелю высокую механическую прочность даже при высоком содержании воды. Гидрофильные акрилатные мономерные звенья образуют гидрофильную аморфную фазу, которая поглощает водные жидкости и расширяется в результате гидратации. Особенно предпочтительными являются гидрогели с высоким содержанием в аморфных доменах отрицательно заряженных боковых групп, таких как сульфоновые группы или карбоксилатные группы в N-замещенных амидах и амидинах или карбоксилаты в звеньях акриловой кислоты. Концентрация боковых отрицательно заряженных групп в полимере часто отражается в виде плотности фиксированных зарядов (FCD), выраженных в молях заряженных групп на 1 моль мономерных звеньев. Высокая плотность фиксированных зарядов FCD способствует повышению осмотического давления и давления набухания, особенно при высоком содержании воды. Плотность фиксированных зарядов FCD в цепях МБС может дополняться зарядами полиэлектролитов, включенных в структуру гидрогеля в виде полимерной смеси или взаимопроникающей сетки (ВПС). Смесь можно приготовить, например, путем образования дисперсии полиэлектролита в растворе МБС или его расплаве до образования гидрогеля. Такие полиэлектролиты можно включать в их сухом порошкообразном виде. Примерами подходящих полиэлектролитов являются полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислоты; поли(этиленсульфоновая кислота); поли(фосфорная кислота); поли(стиролсульфоновая кислота); поли(винилсерная кислота); поли(винилфосфоновая кислота); поли(малеиновая кислота); поли(2-метакрилоилоксиэтан-1-сульфоновая кислота); поли(3-метакрилоилоксипропан-1-сульфоновая кислота); поли(3-(винилокси)пропан-1-сульфоновая кислота); поли(4-винилфенилсерная кислота) и соответствующие их соли, которые могут быть получены путем их нейтрализации до или после перемешивания. Предпочтительными солями являются соли с однозарядными противокатионами, такими как катионы натрия, калия, лития, аммония или органических оснований, такими как NR_4^+ или NR_3H^+ (где R представляет собой алкильный или гидроксиалкильный заместитель с одним-четырьмя атомами углерода в цепи), пиридин и др.

Затем ксерогелевые стержни палочкообразной формы, содержащие осмотически активное соединение и иногда пластификаторы, нарезают по размеру, подвергают отделке и снабжают подходящими ручками и направляющей нитью, как понятно специалистам в данной области техники. Потом готовое изделие цервикального расширителя предпочтительно помещают в стерилизационный контейнер и стерилизуют. Стерилизацию можно проводить, например, газом, таким как этиленоксид, озоном, парами надуксусной кислоты или другими способами, известными специалистам в данной области техники. Предпочтительным способом стерилизации является облучение ионизирующими лучами, такими как гамма-лучи, бета-лучи или пучок ускоренных электронов. Облучению предпочтительно подвергают частично обезвоженный ксерогель, который содержит воду в количестве от 3 до 25%, но более предпочтительно в количестве от 5 до 19% от массы ксерогеля.

Примеры осуществления

Пример 1.

Гидрогель для цервикального расширителя был получен в соответствии с патентом США № 6.232.406, который включен сюда во всей своей полноте путем ссылки. ПАН средневзвешенной молекулярной массы 200.000 г/моль растворяли в водном растворе NaSCN с массовой концентрацией 55% и получали раствор полимера с массовой концентрацией 10%. Добавляли NaOH, растворенный в водном растворе NaSCN с массовой концентрацией 55%, при температуре окружающей среды в количестве, необходимом для создания массового соотношения ПАН/NaOH, равного 1:10. Затем раствор подавали в трубчатый реактор с рубашкой, где его нагревали до 70°C в течение 60 ч. Полученный раствор мультиб-

лочного акрилового сополимера охлаждали до 40°C и подавали в сосуд высокого давления, откуда его выдавливали сжатым газом в шнековый дозирующий насос с прогрессивной полостью. Раствор экструдировали через охлаждаемое сопло в коагуляционную ванну, заполненную водным раствором NaSCN, имеющим массовую концентрацию NaSCN от 1 до 5%. Коагулированный гидрогелевый стержень промывали до тех пор, пока не был удален практически весь NaSCN. Затем гидрогель погружали на 48 ч в избыток водного раствора с различными массовыми концентрациями NaCl (примерно 1, 7,5, 10, 12,5 и 20%), причем растворы заменяли на свежие растворы соли через каждые 24 ч, чтобы добиться равновесного распределения NaCl между гидрогелем и жидкой фазой.

Секции гидрогелевых стержней с различными концентрациями NaCl растягивали на сушильной полке при относительном удлинении 25% и фиксировали зажимами. Полку помещали в сушильную печь с воздушным потоком и сушили при температуре 125°C в течение 24 ч. Затем стержни ксерогеля были разрезаны на секции длиной примерно 75 мм, и каждую секцию снабдили приклеенной пластиковой ручкой с одной стороны и отшлифовали до округлой формы с другой стороны. Потом ксерогель хранили во влажном воздухе, чтобы он набрал количество влаги, составляющее около 15% от массы ксерогеля.

Концентрацию NaCl в гидрогеле в равновесии с раствором NaCl и в конечном ксерогелевом стержне устанавливали путем экстракции NaCl дистиллированной водой и аргометрического титрования хлоридов. Концентрация NaCl в гидрогеле и в конечном ксерогелевом стержне показана на фиг. 1.

Цервикальные расширители с пластифицированными водой и нагруженными NaCl ячейками герметизировали в стерилизационные пакеты и стерилизовали гамма-излучением с дозой от 25 до 50 кГр. По сравнению с полностью высушенными цервикальными расширителями, стерилизованными в тех же самых условиях, продукт, стерилизованный в пластифицированном водой состоянии, значительно слабее менял свой цвет и обладал более высокой механической прочностью после набухания в забуференном изотоническом растворе. Пластифицированный водой ксерогель демонстрировал также более быстрое начальное набухание и был устойчив к разрушению. Рекомендуемое содержание воды в цервикальном расширителе составляет от 4 до 20%, но предпочтительно от 8 до 15% от массы стержня.

Полученные в примере осуществления 1 стерильные продукты, содержащие ксерогель и соль, обеспечивают ускоренное созревание цервикальной ткани и ее расширение по сравнению с аналогичными гидрогелевыми расширителями, не содержащими водорастворимой соли.

Пример 2.

Гидрогели, полученные в соответствии с примером 1, пропитывали водными растворами с массовой концентрацией 10% следующих мономеров:

- 1) акрилат натрия;
- 2) метакрилоилоксипропан-1-сульфоновая кислота;
- 3) 4-винилфенилсерная кислота;
- 4) винилфосоновая кислота.

После достижения равновесия в каждом растворе пропитанные мономером гидрогелевые стержни растягивали на сушильных полках, как в примере 1, и сушили при температуре 80°C в течение 18 часов. Хотя инициатор не использовали и сушку проводили в присутствии воздуха, все мономеры полимеризовались и создавали взаимопроникающую сетку полиэлектролита в гидрогеле многоблочного сополимера. При набухании в изотоническом растворе элюирование полиэлектролита не наблюдалось, поскольку он, по-видимому, прочно закрепился в структуре гидрогеля.

Затем ксерогелевые стержни можно было снабдить приклеенными пластиковыми ручками и стерилизовать облучением или газом. На фиг. 2 показан цервикальный расширитель в дегидратированном состоянии (верхний рисунок) и в гидратированном состоянии (нижний рисунок). На фиг. 2 использованы следующие обозначения: "1_x" - анизотропно набухающий ксерогелевый стержень в его исходном стерильном состоянии, полностью или частично обезвоженный; "1_H" - гидратированный гидрогелевый стержень, полностью гидратированный в изотоническом растворе при pH от 7,0 до 7,5 при температуре 35°C; "2" - пластиковая ручка, приклеенная к стержню; "3" - петля локатора. Как показано на фиг. 2, длина L_x и диаметр D_x ксерогелевого стержня меняются на длину L_H и диаметр D_H гидратированного гидрогелевого стержня. В результате анизотропного набухания $(D_H/D_x) \gg (L_H/L_x)$. Предпочтительно (D_H/D_x) имеет значение от 2 до 5, но более предпочтительно имеет значение от 3 до 4. Предпочтительно, (L_H/L_x) имеет значение от 0,7 до 1,5, но более предпочтительно имеет значение от 0,85 до 1,15. Кроме того, петля локатора 3 может представлять собой нить, полученную, например, из полиамида, полиолефина, полиэфира, полиуретана или целлюлозы.

По сравнению с устройством из гидрогелевых стержней, не содержащих соли в соответствии с примером 1, цервикальный расширитель из примера 2 демонстрирует усиленное анизотропное радиальное расширение, сопровождающееся усилением радиального давления при набухании и увеличением скорости набухания, а также более быстрое созревание цервикальной ткани из-за более сильной осмотической дегидратации.

Пример 3.

Гидрогелевую взаимопроникающую сетку из примера 2 из мономера поли(метакрилоилоксипропан-1-сульфоновой кислоты) пропитали избытком водного раствора, содержащего сульфат

натрия в количестве 5%, 1,2-пропиленгликоль в количестве 3% и триэтаноламин в количестве 1% от массы раствора. Затем сетку сушили при радиальном растяжении и температуре 70°C до тех пор, пока количество остаточной воды не достигло примерно 18% от массы сетки. Полученный продукт разрезали по размеру, подвергали отделке, снабжали ручками и герметизировали в стерилизационные пакеты, как в предыдущих примерах. Цервикальный расширитель стерилизовали электронным пучком при 40 кГр. Это цервикальное расширительное устройство обеспечивает быстрое созревание шейки матки с сильным радиальным расширением и позволяет менять форму перед введением в соответствии с любой конкретной геометрией цервикального канала.

Приведенные выше примеры осуществления и описание следует рассматривать как раскрывающие сущность настоящего изобретения, а не ограничивающие его объем, определяемый формулой изобретения. Понятно, что может быть внесено множество изменений и использовано множество комбинаций изложенных выше признаков, не выходящих за объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения. Такие изменения не рассматриваются как отступление от сущности и объема изобретения, и все такие изменения включены в объем следующей формулы изобретения.

Все статьи и патенты, процитированные в настоящем документе, включены в настоящее описание во всей их полноте посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Цервикальный расширитель, содержащий:

стержень, содержащий частично или полностью дегидратированный гидрогель, содержащий нерастворимый в воде осмотически активный синтетический гидрофильный полимер, способный к радиальному расширению в результате абсорбции воды из жидкости тела, вызывающий первую осмотическую дегидратацию; и

по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение, диспергированное в гидрогеле, вызывающее вторую осмотическую дегидратацию;

где указанный нерастворимый в воде осмотически активный синтетический гидрофильный полимер выбран из группы, состоящей из поливинилового спирта, полиуретана, полимочевины и акрилового сополимера, содержащего боковые нитрильные и карбоксилатные группы; и

где указанное по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение выбрано из:

водорастворимого полимерного электролита, выбранного из полимеров или сополимеров акриловой и метакриловой кислоты; поли(этиленсульфоновой кислоты); поли(фосфорной кислоты); поли(стиролсульфоновой кислоты); поли(винилсерной кислоты); поли(винилфосфоновой кислоты); поли(малеиновой кислоты); поли(2-метакрилоилоксиэтан-1-сульфоновой кислоты); поли(3-метакрилоилоксипропан-1-сульфоновой кислоты); поли(3-(винилокси)пропан-1-сульфоновой кислоты); поли(4-винилфенилсерной кислоты) и соответствующих солей полимеров или сополимеров с однозарядными противокатионами, выбранными из натрия, калия, лития, аммония, NR_4^+ и NR_3H^+ , где R обозначает алкильные или гидроксилалкильные заместители с одним-четырьмя атомами углерода в цепи, и пиридина; или

нетоксичной водорастворимой соли, содержащей однозарядный катион, выбранный из группы, состоящей из натрия, калия, лития, аммония, NR_4^+ и NR_3H^+ , где R обозначает алкильные или гидроксилалкильные заместители с одним-четырьмя атомами углерода в цепи, и анион, выбранный из группы, состоящей из хлоридного аниона, бромидного аниона, сульфатного аниона, фосфатного аниона, тиоцианатного аниона и ацетатного аниона, или смеси нетоксичных водорастворимых солей.

2. Цервикальный расширитель по п.1, в котором по меньшей мере одно из указанного по меньшей мере одного второго осмотически активного соединения представляет собой полимерный электролит, присутствующий в концентрации от 1 до 60%, предпочтительно от 5 до 40% от массы дегидратированного гидрогелевого стержня.

3. Цервикальный расширитель по п.1 или 2, в котором полимерный электролит образует взаимопроницающую сетку с нерастворимым в воде осмотически активным гидрофильным полимером, образующим гидрогель.

4. Цервикальный расширитель по п.2 или 3, в котором полимерный электролит присутствует в форме дискретных доменов, диспергированных в гидрогеле.

5. Цервикальный расширитель по п.1, в котором по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение включает нетоксичную водорастворимую соль или смесь нетоксичных водорастворимых солей.

6. Цервикальный расширитель по п.1, в котором однозарядный катион представляет собой катион натрия.

7. Цервикальный расширитель по п.1, в котором анион представляет собой хлоридный анион.

8. Цервикальный расширитель по п.5, в котором соль или соли присутствуют в концентрации от 3 до 60% от массы гидрогеля.

9. Цервикальный расширитель по п.8, в котором соль или соли присутствуют в концентрации от 7

до 45% от массы гидрогеля.

10. Цервикальный расширитель по п.8, в котором соль или соли присутствуют в концентрации от 9 до 35% от массы гидрогеля.

11. Цервикальный расширитель по любому из пп.5-9, в котором соль или соли диспергированы в стержне с таким градиентом концентрации, что на поверхности стержня концентрация соли или солей больше, чем в центре стержня.

12. Цервикальный расширитель по п.1, в котором гидрогель содержит нетоксичный пластификатор в количестве от 3 до 25% от массы гидрогеля.

13. Цервикальный расширитель по п.12, в котором пластификатор представляет собой по меньшей мере одно из соединений, выбранных из группы, состоящей из глицерина, моноацетата глицерина, ди-ацетата глицерина, формиата глицерина, гликолевой кислоты, 1,2-пропиленгликоля, диметилсульфоксида (ДМСО) и воды.

14. Цервикальный расширитель по п.13, в котором гидрогель содержит воду в количестве от 5 до 22% по массе.

15. Цервикальный расширитель по п.1, в котором стержень из частично или полностью дегидратированного гидрогеля способен расширяться в радиальном направлении более чем на 200% от его дегидратированного диаметра, тогда как изменение его осевого размера составляет от +25 до -25% от его дегидратированной длины в тех же условиях.

16. Цервикальный расширитель по п.1, в котором гидрогель содержит акриловый сополимер, содержащий боковые нитрильные и карбоксилатные группы.

17. Цервикальный расширитель по п.16, в котором боковые нитрильные группы организованы в кристаллические домены, обнаруживаемые с помощью дифракции рентгеновских лучей.

18. Цервикальный расширитель по п.16 или 17, в котором сополимер представляет собой продукт частичного гидролиза или аминолитиза полиакрилонитрила (ПАН).

19. Цервикальный расширитель по любому из пп.1-18, в котором цервикальный расширитель представляет собой стерильное устройство, заключенное в контейнер, непроницаемый для воды и водяных паров.

20. Способ получения цервикального расширителя по п.1, включающий:

обеспечение гидрогеля в частично или полностью дегидратированном состоянии, в котором диспергировано по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение; и, когда гидрогель находится в частично или полностью дегидратированном состоянии:

растяжение гидрогеля в осевом направлении при температуре, превышающей температуру стеклования нерастворимого в воде осмотически активного синтетического гидрофильного полимера, с получением стержня, содержащего частично или полностью дегидратированный гидрогель, который содержит по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение, и достижением способности к радиальному расширению; и

последующее охлаждение стержня, содержащего частично или полностью дегидратированный гидрогель, под действием осевого напряжения до температуры окружающей среды.

21. Способ получения цервикального расширителя по п.1, включающий:

обеспечение гидрогеля в гидратированном состоянии, в котором диспергировано по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение; и, когда гидрогель находится в гидратированном состоянии:

растяжение гидрогеля в осевом направлении и поддержание заданной длины гидрогеля во время сушки гидрогеля, с получением стержня, содержащего частично или полностью дегидратированный гидрогель, который содержит по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение, и достижением способности к радиальному расширению.

22. Способ по п.20 или 21, в котором гидрогель содержит акриловый сополимер, содержащий боковые нитрильные и карбоксилатные группы, причем сополимер представляет собой продукт частичного гидролиза или аминолитиза полиакрилонитрила (ПАН), и в котором частичный гидролиз или аминолитиз достигают путем взаимодействия ПАН, растворенного в концентрированном растворе тиоцианата натрия, в присутствии гидроксида щелочного металла, предпочтительно гидроксида натрия, с получением вязкого раствора частично гидролизованного или аминолитизованного полиакрилонитрильного сополимера.

23. Способ по п.22, в котором частичный гидролиз или аминолитиз проводят при температуре от 30 до 100°C, предпочтительно от 50 до 85°C.

24. Способ по п.23, в котором вязкий раствор частично гидролизованного или аминолитизованного полиакрилонитрильного сополимера превращают в гидрогель путем коагуляции раствора водной жидкостью, с последующей полной или частичной экстракцией тиоцианатного растворителя и последующей стадией сушки.

25. Способ по п.20 или 21, в котором по меньшей мере одно второе осмотически активное соединение включает нетоксичную водорастворимую соль или смесь нетоксичных водорастворимых солей, причем гидрогель дополнительно содержит нетоксичный пластификатор в количестве от 3 до 25% по массе,

