

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202491185** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.11.06

(51) Int. Cl. **C08B 37/08** (2006.01)
C08L 5/08 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.07

(54) **КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ ВОДНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩАЯ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДНО МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ**

(31) **21206821.7**

(32) **2021.11.06**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2022/081024**

(87) **WO 2023/079154 2023.05.11**

(71) Заявитель:
ЛАБОРАТУАР ВИВАСИ (FR)

(72) Изобретатель:
**Траншпен Фредерик, Брюнель
Флоранс (FR)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к композиции в виде водного раствора, фильтруемой на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащей по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L. L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками и последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

A1

202491185

202491185

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 581480EA/019

КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ ВОДНОГО РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩАЯ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДНО МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

[0001] Изобретение относится к области препаратов на основе полисахаридов, используемых в качестве биоматериалов, в частности в областях медицины и эстетики. В этих случаях препараты должны обладать оптимизированными реологическими свойствами, принимая во внимание, в частности характеристики медицинского устройства, используемого для инъекции, характеристики обрабатываемой области и желаемый терапевтический или косметический эффект.

[0002] Продукты в форме геля на основе поперечно-сшитого полисахарида, используемые в эстетической медицине, обладают реологическими свойствами, оптимизированными для хорошего удержания в зоне инъекции. Используемые гели обладают, в частности, устойчивостью к деформации, что приводит к тангенсу угла потерь $\tan \Delta$ ($Tn \delta$) менее 1,00, причем модуль упругости G' значительно превышает модуль вязкости G'' в широком диапазоне деформаций. В частности, большинство продуктов, используемых в форме геля, имеют тангенс угла потерь менее 0,50 (REF). Эта характеристика гелевых продуктов накладывает определенное ограничение с точки зрения возможности их инъекционного введения, что может сузить спектр их применения. В частности, использование такого продукта на чувствительных участках тела или лица может оказаться деликатным или даже проблематичным.

[0003] Настоящее изобретение относится к разработке композиций в виде водных растворов, обладающих очень хорошей текучестью, фильтруемых на мембране с пористостью 0,22 мкм, причем эти композиции содержат по меньшей мере одно линейное или разветвленное макромолекулярное соединение, состоящее из последовательности полисахаридов.

[0004] В публикации WO2020250128 патентной заявки, поданной компанией OFFHEALTH S.P.A, раскрыты фильтруемые композиции на мембранах с пористостью 0,2 мкм, содержащие наночастицы поперечно-сшитой гиалуроновой кислоты, полученные путем механического воздействия перемешивающей системы на поперечно-сшитую гиалуроновую кислоту. Эти наночастицы суспендируют в раскрытых композициях. Следовательно, эти композиции не содержат макромолекул, эквивалентных тем, которые получают способом согласно настоящему изобретению, и реологические свойства этих композиций не оцениваются, поскольку они представляют собой композиции, содержащие наночастицы в суспензии, а не вязкоупругие композиции.

[0005] В публикации WO2016030516 патентной заявки, поданной компанией GALDERMA S.A., описана возможность фильтрации на мембранах с пористостью 0,2 мкм супернатанта, получаемого в результате термической, ферментативной или радикальной деградации гелей, содержащих гиалуроновую кислоту. Хотя эти композиции фильтруются на мембранах с пористостью 0,2 мкм, реологические свойства этих фильтратов

несопоставимы с таковыми свойствами композиций, раскрываемых в настоящем изобретении, и они не подходят для применений, указанных в настоящей заявке.

[0006] Неожиданно оказалось, что композиции согласно данному изобретению обладают существенным преимуществом, заключающимся в возможности их фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм, что позволяет включать в них термочувствительные соединения, такие как, в частности, пептиды, белки, факторы роста, антитела или витамины, поскольку получаемые композиции затем можно стерилизовать путем простой фильтрации. Существующие продукты на основе поперечно-сшитых полисахаридных гелей несовместимы с термочувствительными соединениями, поскольку для предотвращения риска инфицирования области инъекции необходима обработка геля в автоклаве или термическая стерилизация.

[0007] Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательности гиалуроновых кислот, обладающим после инъекции хорошей стойкостью и устойчивостью, в частности, к ферментативной деградации.

[0008] Композиции согласно настоящему изобретению также позволяют готовить растворы с высокими концентрациями полисахаридов, в частности гиалуроновой кислоты, которые при этом остаются легко инъецируемыми.

[0009] Настоящее изобретение относится к композиции в виде водного раствора, фильтруемой на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащей по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L.

[00010] L представляет собой двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками, причем последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

[00011] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности полисахаридов, выбираемых из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00012] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности гиалуроновых кислот.

[00013] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности гепарозана.

[00014] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему

изобретению отличается тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности полисахаридов, выбираемых из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, гепарозана или их соответствующих солей.

[00015] Изобретение также относится к способу получения композиции, содержащей по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательности полисахаридов, например, гиалуроновой кислоты, и, более конкретно, к способу получения, позволяющему получить композицию, содержащую по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательности полисахаридов, обладающих определенными свойствами, такими как фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[00016] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере следующие стадии:

берут полисахарид;

берут поперечно-сшивающий агент;

выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента;

получают поперечно-сшитый полисахарид;

выполняют одну или более стадий разрыва гликозидных связей;

получают раствор макромолекулярного соединения;

фильтруют раствор макромолекулярного соединения на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[00017] В одном варианте осуществления упомянутый способ получения композиций согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере следующие стадии:

берут полисахарид;

берут поперечно-сшивающий агент;

выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента;

получают поперечно-сшитый полисахарид;

выполняют стадию разрыва гликозидных связей;

получают раствор макромолекулярного соединения;

пробу раствора макромолекулярного соединения фильтруют на мембране с пористостью 0,22 мкм. Это является испытанием внутрипроизводственного контроля (IPC).

[00018] В одном варианте осуществления упомянутый способ получения композиций согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере следующие стадии:

берут полисахарид;

берут поперечно-сшивающий агент;

выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии

упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, используя раствор по меньшей мере одного полисахарида в концентрации, большей или равной 10% по массе относительно общей массы поперечно-сшивающей реакционной среды, и поддерживая постоянную температуру или изменяемую линейным или ступенчатым образом температуру, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 10°C в течение времени реакции, составляющего не более 24 часов;

получают поперечно-сшитый полисахарид;

выполняют стадию разрыва гликозидных связей;

получают раствор макромолекулярного соединения;

фильтруют раствор макромолекулярного соединения на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[00019] В одном варианте осуществления упомянутый способ получения композиций согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере следующие стадии:

берут полисахарид;

берут поперечно-сшивающий агент;

выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, используя раствор по меньшей мере одного полисахарида в концентрации, большей или равной 10% по массе относительно общей массы поперечно-сшивающей реакционной среды, и поддерживая постоянную температуру или изменяемую линейным или ступенчатым образом температуру, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 10°C в течение времени реакции, составляющего не более 24 часов;

получают поперечно-сшитый полисахарид;

выполняют стадию разрыва гликозидных связей;

получают раствор макромолекулярного соединения;

пробу раствора макромолекулярного соединения фильтруют на мембране с пористостью 0,22 мкм. Это является испытанием внутрипроизводственного контроля (IPC).

[00020] На стадии d) получают сеть, состоящую из различных полисахаридов, связанных друг с другом двухвалентным радикалом L, образующимся из поперечно-сшивающего агента.

[00021] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что поперечно-сшивающий агент выбирают из группы, состоящей из бисэпоксидов, триметафосфатов, диаминов, диалкоксияминов и дигидразидов.

[00022] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что поперечно-сшивающим агентом является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола (BDDE).

[00023] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему

изобретению отличается тем, что поперечно-сшивающим агентом является соль триметафосфата.

[00024] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что поперечно-сшивающим агентом является диамин.

[00025] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что поперечно-сшивающим агентом является дигидразид.

[00026] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, приводит к разрушению большей части поперечно-сшивающей сети, образованной во время стадии с).

[00027] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, приводит к полному разрушению поперечно-сшивающей сети, образованной во время стадии с).

[00028] Во время стадии е) разрываются только гликозидные связи, а не связи между двухвалентным радикалом L, образующимся из поперечно-сшивающего агента и полисахарида.

[00029] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством химической обработки.

[00030] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством термообработки.

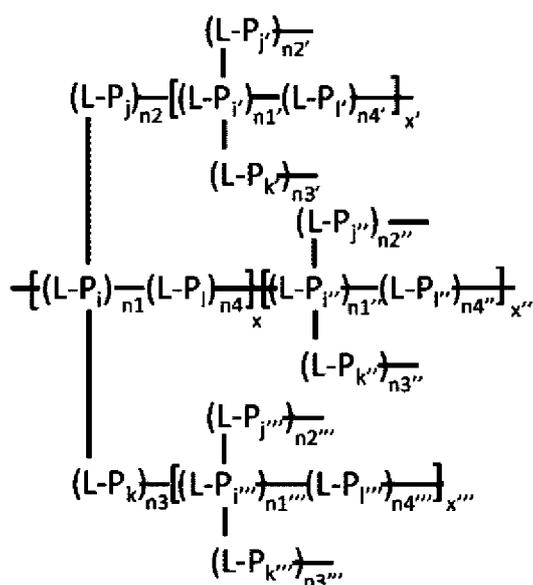
[00031] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что термообработку на стадии е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством парового автоклавирования.

[00032] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки облучением.

[00033] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством ферментативной обработки.

[00034] В одном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки высоким давлением.

[00035] Изобретение также относится к макромолекулярному соединению общей



формулы I:

Формула I

в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

[00036] В одном варианте осуществления n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 1500, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2.

[00037] В одном варианте осуществления n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 1000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2.

[00038] В одном варианте осуществления n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 500, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2.

[00039] В одном варианте осуществления n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 250, причем по меньшей мере одно из

$n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' больше или равно 2.

[00040] В одном варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' - это целые числа от 0 до 150, причем по меньшей мере одно из $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' больше или равно 2.

[00041] В одном варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' - это целые числа от 0 до 100, причем по меньшей мере одно из $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' больше или равно 2.

[00042] В одном варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' - это целые числа от 0 до 50, причем по меньшей мере одно из $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' больше или равно 2.

[00043] В одном варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' - это целые числа от 0 до 30, причем по меньшей мере одно из $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' больше или равно 2.

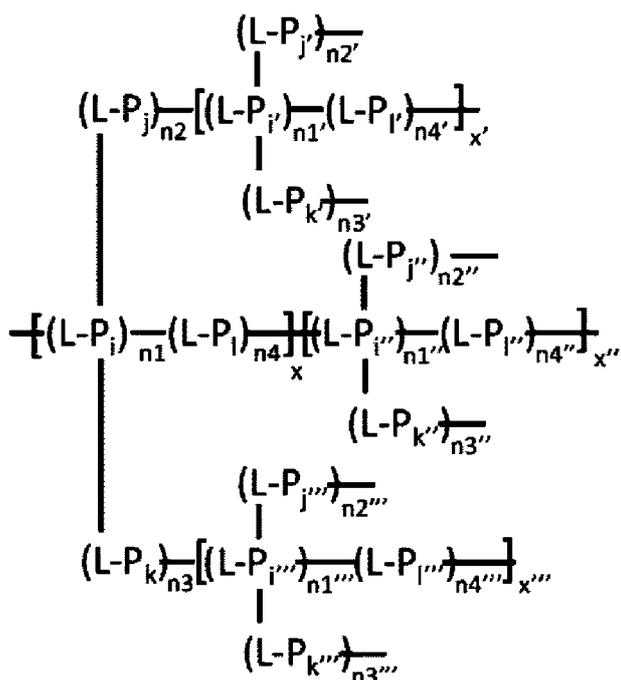
[00044] В одном варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' , x, x', x'' и x''' равны 0, а n_3 равно 2. Этот вариант осуществления представляет собой простую форму макромолекулярного соединения со следующей формулой $(L - P_k)-(L - P_k)$.

[00045] В другом варианте осуществления $n_1, n_1', n_1'', n_1''', n_2, n_2', n_2'', n_2''', n_3, n_3', n_3'', n_3''', n_4, n_4', n_4''$ и n_4''' равны 0, n_2 и n_3 равны 1. Этот вариант осуществления также представляет собой простую форму макромолекулярного соединения со следующей формулой $(L - P_k)-(L - P_j)$.

Следовательно, макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению представляет собой сополимер, содержащий чередующиеся полисахариды, связанные друг с другом двухвалентными радикалами, образующимися из поперечно-сшивающего вещества. Действительно, на стадии е) разрыва гликозидных связей поперечно-сшивающее вещество становится "сшивающим веществом" и теряет свою роль в качестве "поперечно-сшивающего вещества".

[00047] Изобретение относится к композиции в виде водного раствора, фильтруемой на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащей по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L (сшивающее вещество), отличающейся тем, что макромолекулярное соединение имеет общую формулу I:

Формула I



в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

[00048] В одном варианте осуществления n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 1500, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2.

[00049] Когда макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению в сухом виде гидратируют с помощью водного раствора, получают водный раствор макромолекулярного соединения.

[00050] В частности, макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению не обладает какой-либо способностью к набуханию.

[00051] В контексте изобретения под способностью к набуханию понимается то, что соединение в сухой форме при взаимодействии с водным раствором, например, солевым раствором, обладает способностью образовывать гель значительного объема, более 80% которого задерживается фильтрацией на мембране с пористостью 0,22 мкм.

Образование геля характеризуется наличием двух фаз в среде: геля или "мягкого твердого" и раствора или супернатанта.

[00052] В присутствии воды макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению не образует геля.

[00053] В частности, макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению не образует гидрогеля. В контексте настоящей заявки термин "гидрогель" означает гель, состоящий из трехмерной сети, состоящей из по меньшей мере одного соединения, способный абсорбировать большое количество воды или водного раствора и обладающий определенными реологическими свойствами, особенно в части вязкости и вязкоупругости.

[00054] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид стадии а) выбирают из группы гликозаминогликанов (GAG).

[00055] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид стадии а) выбирают из группы химически модифицированных, окисленных или замещенных полисахаридов.

[00056] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы гликозаминогликанов (GAG), таких как, например, хондроитин, кератан, гепарин, гепарозан или даже гиалуроновая кислота и их смеси.

[00057] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, оксигеллюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00058] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гиалуроновую кислоту или одну из ее биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00059] В контексте настоящей заявки предпочтительными являются гиалуроновая кислота или одна из ее биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00060] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, гиалуроната натрия и их смесей.

[00061] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гиалуроновую кислоту.

[00062] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из гиалуроната натрия и гиалуроната калия.

[00063] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гиалуронат натрия.

[00064] В контексте настоящей заявки гиалуронат натрия является особенно предпочтительным полисахаридом.

[00065] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гиалуроновую кислоту или одну из ее солей, химически модифицированную путем

замещения.

[00066] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гиалуроновую кислоту или одну из ее солей, замещенную группой, обеспечивающей липофильные или гидратирующие свойства, такую как, например, замещенные гиалуроновые кислоты, описанные в патентном документе FR 2 983 483 на имя настоящего заявителя.

[00067] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гепарозан или одну из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00068] В контексте настоящей заявки предпочтительными являются гепарозан или одна из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[00069] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из гепарозана, гепарозана натрия и их смесей.

[00070] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гепарозан.

[00071] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из гепарозана натрия и гепарозана калия.

[00072] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой гепарозан натрия.

[00073] В контексте настоящей заявки гепарозан натрия является особенно предпочтительным полисахаридом.

[00074] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой химически модифицированный гепарозан или одну из его солей.

[00075] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из целлюлозы и производных целлюлозы.

[00076] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид выбирают из группы, состоящей из производных целлюлозы, включающих, в частности, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу.

[00077] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид представляет собой целлюлозу.

[00078] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид является производным целлюлозы.

[00079] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид стадии а) способа получения композиций согласно настоящему изобретению представляет собой смесь полисахаридов.

[00080] В контексте настоящей заявки все эти полисахариды могут быть объединены в виде смеси на стадии а), независимо от того, являются ли они полисахаридами одинаковой природы (например, смесь гиалуроновой кислоты, имеющей разную молекулярную массу) или разной природы (например, смесь гиалуроновой кислоты и хитозана). Во время стадии поперечного сшивания между различными

[00094] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый полисахарид на стадии а) представляет собой смесь гиалуроновых кислот или их солей, и целлюлоз.

[00095] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый полисахарид на стадии а) представляет собой смесь гиалуроновой кислоты или ее соли, и целлюлозы.

[00096] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый полисахарид на стадии а) представляет собой смесь 2 гиалуроновых кислот или их солей, и целлюлозы.

[00097] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый полисахарид на стадии а) представляет собой смесь гиалуроновой кислоты или ее соли, и 2 целлюлоз.

[00098] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый полисахарид на стадии а) представляет собой смесь 2 гиалуроновых кислот или их солей, и 2 целлюлоз.

[00099] В контексте настоящей заявки Mw (Mm) или “молекулярной массой” называется средневесовая молекулярная масса полисахаридов, измеряемая в Дальтонах (Daltons).

[000100] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 10 МДа ($0.01 \text{ МДа} \leq \text{Mm} \leq 10 \text{ МДа}$).

[000101] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 8 МДа.

[000102] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 5 МДа.

[000103] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 3,5 МДа.

[000104] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 3,5 МДа.

[000105] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 2,75 МДа до 3,25 МДа.

[000106] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,75 МДа до 1,25 МДа.

[000107] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 2 МДа до 5 МДа.

[000108] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 2 МДа до 4 МДа.

[000109] В одном варианте осуществления упомянутый полисахарид или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 2 МДа.

[000110] В одном варианте осуществления упомянутая полисахаридная кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 1,5 МДа.

[000111] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 10 МДа.

[000112] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 5 МДа.

[000113] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 3,5 МДа.

[000114] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 3,5 МДа.

[000115] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 2,75 МДа до 3,25 МДа.

[000116] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,75 МДа до 1,25 МДа.

[000117] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 2 МДа до 5 МДа.

[000118] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 2 МДа до 4 МДа.

[000119] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 2 МДа.

[000120] В одном варианте осуществления упомянутая гиалуроновая кислота или одна из ее солей имеет молекулярную массу от 0,5 МДа до 1,5 МДа.

[000121] В одном варианте осуществления упомянутый гепарозан или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 10 МДа.

[000122] В одном варианте осуществления упомянутый гепарозан или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,01 МДа до 5 МДа.

[000123] В одном варианте осуществления упомянутый гепарозан или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,02 МДа до 3 МДа.

[000124] В одном варианте осуществления упомянутый гепарозан или одна из его солей имеет молекулярную массу от 0,02 МДа до 2 МДа.

[000125] Для получения композиций согласно настоящему изобретению выполняют одну или более стадий с) поперечного сшивания между полисахаридом и по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом.

[000126] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что объединение упомянутого полисахарида и упомянутого по меньшей мере одного поперечно-сшивающего агента происходит в растворителе.

[000127] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из бисэпоксида, такого как диглицидиловый эфир этиленгликоля, диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола (BDDE), 1,2,3,4-диэпоксибутан или 1,2,7,8-диэпоксиоктан, диалкилсульфон,

дивинилсульфон, формальдегид, эпихлоргидрин или даже глутаральдегид, карбодиимидов, таких как, например, 1-этил-3-[3-диметиламинопропил]карбодиимид гидрохлорид (EDC), триметафосфатов, таких как, например, триметафосфат натрия, триметафосфат кальция или даже триметафосфат бария.

[000128] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из бисэпоксида, такого как диглицидиловый эфир этиленгликоля, диглицидиловый эфир 1,4-бутандиола (BDDE), 1,2,3,4-диэпоксибутан или 1,2,7,8-диэпоксиоктан, триметафосфатов, таких как, например, триметафосфат натрия, триметафосфат кальция или даже триметафосфат бария.

[000129] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из диглицидилового эфира этиленгликоля, диглицидилового эфира 1,4-бутандиола (BDDE), 1,2,3,4-диэпоксибутана или 1,2,7,8-диэпоксиоктана.

[000130] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из дифункциональных полиэтиленгликолей (PEG), имеющих эпоксид на каждом конце полимерной цепи.

[000131] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из дифункциональных полиэтиленгликолей (PEG), имеющих эпоксидную группу на каждом конце полимерной цепи, выбираемую из группы, состоящей из диглицидилового эфира полиэтиленгликоля, диглицидилового эфира полипропиленгликоля и диглицидилового эфира политетраметилгликоля.

[000132] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из триметафосфатов, таких как, например, триметафосфат натрия, триметафосфат кальция или даже триметафосфат бария.

[000133] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из группы, состоящей из эпоксидов, например, диглицидилового эфира 1,4-бутандиола (BDDE), эпигалогидринов, дивинилсульфонов (DVS).

[000134] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним

поперечно-сшивающий агентом со стадии с) является дивинилсульфон (DVS).

[000135] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающий агентом со стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE).

[000136] В контексте настоящей заявки BDDE является особенно предпочтительным.

[000137] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из соединений, имеющих две функциональные группы, выбираемые из группы, состоящей из функциональных аминной, алкоксиаминной и гидразидной групп.

[000138] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из диаминов.

[000139] В одном варианте осуществления диамин, используемый в качестве поперечно-сшивающего агента на стадии с) способа получения композиций согласно настоящему изобретению, выбирают из группы, состоящей из диаминотрегалозы, диаминосукрозы, хитобиозы, диаминолактозы и диаминараффинозы.

[000140] В одном варианте осуществления диамином, используемым в качестве поперечно-сшивающего агента на стадии с) способа получения композиций согласно настоящему изобретению, является диаминотрегалоза.

[000141] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из диалкоксиаминов.

[000142] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутый по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент со стадии с) выбирают из дигидразидов.

[000143] В одном варианте осуществления дигидразидом, используемым в качестве поперечно-сшивающего агента на стадии с) способа получения композиций согласно настоящему изобретению, является дигидразид адипиновой кислоты.

[000144] В одном варианте осуществления упомянутая стадия или каждая из стадий с) поперечного сшивания требует, чтобы упомянутый полисахарид был заранее растворен.

[000145] В одном варианте осуществления полисахарид в твердой форме добавляют в раствор для растворения упомянутого полисахарида.

[000146] В одном варианте осуществления раствор добавляют к полисахариду в твердой форме для растворения упомянутого полисахарида.

[000147] В одном варианте осуществления упомянутая стадия или каждая из стадий с) поперечного сшивания не требует растворения упомянутого полисахарида.

[000148] Полисахарид растворяют путем добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например, PBS, или путем добавления гидроксида натрия или раствора кислоты для получения рН, совместимого с реализацией упомянутой стадии или каждой из стадий поперечного сшивания.

[000149] В одном варианте осуществления полисахарид растворяют путем добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например, PBS, дополнительно содержащего по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик, или путем добавления гидроксида натрия или раствора кислоты для получения рН, совместимого с реализацией стадии поперечного сшивания или каждой из этих стадий.

[000150] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что не позднее стадии с) выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания.

[000151] Регулирование рН осуществляется добавлением предпочтительно раствора минеральной кислоты, например соляной кислоты, или предпочтительно минерального основания, например соды или поташа, причем упомянутые кислоты и основания добавляют в количестве, позволяющем достичь целевого значения рН поперечного сшивания.

[000152] В одном варианте осуществления во время стадии или каждой из стадий с) поперечного сшивания выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания, адаптированного к упомянутому поперечно-сшивающему агенту.

[000153] В одном варианте осуществления, не позднее стадии поперечного сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания, выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания, превышающего 10.

[000154] В одном варианте осуществления, не позднее стадии поперечного сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания, выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания ниже 3.

[000155] В одном варианте осуществления целевой рН поперечного сшивания во время стадии поперечного сшивания или на каждой из стадий поперечного сшивания с) получают добавлением раствора гидроксида натрия с концентрацией не более 0,25 N или 1% по массе.

[000156] В одном варианте осуществления, не позднее стадии поперечного сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания, выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания, превышающего 10, причем упомянутым поперечно-сшивающим агентом является BDDE.

[000157] В одном варианте осуществления, не позднее стадии поперечного сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания, выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания ниже 3, причем упомянутым поперечно-сшивающим агентом является BDDE.

[000158] В одном варианте осуществления, не позднее стадии поперечного

сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания, выполняют стадию регулирования рН до рН поперечного сшивания, причем упомянутый рН поперечного сшивания выше 10.

[000159] Поперечное сшивание начинается, когда выполняются следующие 3 условия: присутствует полисахарид, присутствует поперечно сшивающий агент, реакционная среда имеет надлежащий рН.

[000160] В одном варианте осуществления стадия поперечного сшивания или каждая из стадий с) поперечного сшивания отличается тем, что инициирование поперечного сшивания вызывается добавлением упомянутого поперечно-сшивающего агента.

[000161] В одном варианте осуществления стадия поперечного сшивания или каждая из стадий с) поперечного сшивания отличается тем, что инициирование поперечного сшивания вызывается добавлением упомянутого полисахарида.

[000162] В одном варианте осуществления стадия поперечного сшивания или каждая из стадий с) поперечного сшивания отличается тем, что инициирование поперечного сшивания вызывается применением рН поперечного сшивания.

[000163] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии с) выполняют этап регулирования рН до рН от 6 до 8.

[000164] В зависимости от рН реакционной среды в конце реакции поперечного сшивания на стадии с) рН регулируют путем добавления предпочтительно раствора минеральной кислоты, например соляной кислоты, или предпочтительно минерального основания, например, соды или поташа, при этом упомянутые кислоты и основания добавляют в количестве, позволяющем достичь рН от 6 до 8.

[000165] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии с) выполняют стадию регулирования рН до рН от 6 до 8 путем добавления по меньшей мере одной кислоты, представляющей собой соляную кислоту (HCl).

[000166] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 50°C.

[000167] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 30°C.

[000168] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания

выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 20°C.

[000169] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 15°C.

[000170] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 10°C.

[000171] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура меньше или равна 5°C.

[000172] Под температурой затвердевания реакционной среды понимается температура, при которой эта среда становится твердой. Для водной среды эта температура будет равняться температуре 0°C или немного ниже в зависимости от концентрации соли в упомянутой среде.

[000173] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура находится в диапазоне от температуры затвердевания до 10°C.

[000174] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре или при изменяемой линейным или ступенчатым образом температуре, причем упомянутая постоянная или изменяемая температура находится в диапазоне от температуры затвердевания до 5°C.

[000175] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 50°C.

[000176] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 30°C.

[000177] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 20°C.

[000178] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 15°C.

[000179] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 9°C.

[000180] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 5°C.

[000181] В одном варианте осуществления упомянутую стадию или каждую из стадий с) поперечного сшивания выполняют при постоянной температуре 2°C.

[000182] В одном варианте осуществления перед стадией поперечного сшивания или каждой из стадий с) поперечного сшивания выполняют стадию охлаждения до температуры поперечного сшивания.

[000183] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 50°C.

[000184] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 30°C.

[000185] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 20°C.

[000186] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 15°C.

[000187] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 10°C.

[000188] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при pH, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 5°C.

[000189] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно

настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при рН, превышающем 10, и при температуре ниже или равной 2°C.

[000190] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 10 минут до 26 часов.

[000191] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 10 минут до 18 часов.

[000192] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 10 минут до 12 часов.

[000193] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 10 минут до 5 часов.

[000194] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 10 минут до 3 часов.

[000195] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадия с) поперечного сшивания имеет продолжительность от 30 минут до 3 часов.

[000196] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию с) поперечного сшивания выполняют при температуре 2°C в течение 24 часов.

[000197] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при рН, превышающем 10, и при температуре 2°C в течение 24 часов.

[000198] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что стадию с) поперечного сшивания выполняют при температуре 9°C в течение 3 часов.

[000199] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что упомянутым по меньшей мере одним поперечно-сшивающим агентом на стадии с) является диглицидиловый эфир 1,4-бутандиол (BDDE), и упомянутую стадию с) выполняют при рН, превышающем 10, и при температуре 9°C в течение 3 часов.

[000200] Когда на стадии с) способа получения композиций согласно настоящему изобретению выполняют несколько последовательных поперечных сшиваний, то

упомянутые периоды времени представляют собой общие периоды времени (сумму периодов времени последовательных поперечных сшиваний).

[000201] В одном варианте осуществления во время стадии с) реализация стадии(стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента происходит в среде, в которой упомянутый полисахарид гидратируется и/или набухает за счет добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например PBS.

[000202] В одном варианте осуществления во время стадии с) реализация стадии(стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента происходит в среде, в которой упомянутый полисахарид гидратируется и/или набухает за счет добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например PBS, дополнительно содержащего по меньшей мере один активный ингредиент, такой как, например, антиоксидант и/или местный анестетик.

[000203] Во время стадии с) способа получения композиций согласно настоящему изобретению скорость (X) поперечного сшивания может быть рассчитана теоретически с использованием следующей формулы:

$$X = \frac{\text{количество молей поперечно-сшивающего агента, введенного в реакционную среду}}{\text{количество молей повторяющихся звеньев (дисахаридных звеньев), введенных в реакционную среду}}$$

[000204] Таким образом, например, если среда содержит 100 дисахаридных звеньев, и упомянутая среда также содержит 10 молекул поперечно-сшивающего агента, то скорость (X) поперечного сшивания будет следующей: $X=10/100=0,1$. Таким образом, на скорость сшивания не влияют ни степень полимеризации, ни молекулярная масса выбранного полисахарида, ни количественное отношение поперечно-сшивающего агента, который фактически реагирует с по меньшей мере одной функциональной группой полисахарида. Это является теоретическим определением, учитывающем только количества поперечно-сшивающего агента и повторяющихся звеньев, взятых вместе.

[000205] В одном варианте осуществления скорость X поперечного сшивания составляет от 0,001 до 0,20.

[000206] В одном варианте осуществления скорость X поперечного сшивания составляет от 0,01 до 0,15.

[000207] В одном варианте осуществления скорость X поперечного сшивания составляет от 0,01 до 0,12.

[000208] В одном варианте осуществления скорость X поперечного сшивания составляет от 0,03 до 0,10.

[000209] В одном варианте осуществления скорость X поперечного сшивания составляет от 0,04 до 0,08.

[000210] Поперечное сшивание также может быть оценено апостериорно (после

поперечного сшивания) посредством степени модификации (Mod). Таким образом, Mod учитывает, в отличие от скорости X поперечного сшивания, количественное отношение поперечно-сшивающего агента, который фактически реагирует с по меньшей мере одной функциональной группой полисахарида.

[000211] Степень модификации может быть выражена следующим образом:

$$\text{Mod}(\%) =$$

$$\frac{\text{количество молей поперечно-сшивающего агента, связанного по меньшей мере одной ковалентной связью с по меньшей мере одной функциональной группой полисахарида}}{\text{количество молей повторяющихся звеньев, присутствующих в реакционной среде}}$$

$$100$$

[000212] Повторяющимся звеном (или мономером) является, когда полисахаридом является гиалуроновая кислота, дисахаридное звено.

[000213] Определение значений в числителе и знаменателе зависит от выбранного полисахарида и выбранного поперечно-сшивающего агента и хорошо известно специалистам в данной области. Например, в конкретном случае препарата на основе гиалуроновой кислоты, поперечно сшитой с помощью BDDE, можно использовать способ, описанный в публикации L. Nord, A. Emilson, C. Sturesson, AN Kenne, «Degree of Modification of Hyaluronic Acid Dermal Pillars», 18-й конгресс EADV, Берлин, 2009 г.

[000214] В конкретном случае препарата на основе гиалуроновой кислоты, поперечно сшитой с помощью BDDE, степень модификации может быть выражена следующим образом:

$$\text{Mod}(\%) =$$

$$\frac{\text{количество молей BDDE, связанных по меньшей мере одной ковалентной связью с по меньшей мере одним дисахаридным звеном}}{\text{количество молей повторяющихся звеньев (дисахаридных звеньев гиалуроновой кислоты), присутствующих}}$$

$$100$$

[000215] Например, препарат на основе гиалуроновой кислоты, поперечно сшитой с помощью BDDE, имеющий Mod 1%, означает, что в нем содержится одна молекула BDDE (моносвязная или двусвязная) на 100 дисахаридных звеньев.

[000216] В одном варианте осуществления степень модификации упомянутого поперечно-сшитого полисахарида составляет менее 5%.

[000217] В одном варианте осуществления степень модификации упомянутого поперечно-сшитого полисахарида составляет менее 4%.

[000218] В одном варианте осуществления степень модификации упомянутого поперечно-сшитого полисахарида составляет менее 3%.

[000219] В одном варианте осуществления степень модификации упомянутого поперечно-сшитого полисахарида составляет менее 2%.

[000220] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация полисахарида составляет по меньшей мере 1% по массе относительно общей массы реакционной среды поперечного сшивания.

(стадий) поперечного сшивания в присутствии гепарозана или одной из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, и упомянутого поперечно-сшивающего агента в реакционной среде поперечного сшивания, концентрация гепарозана составляет от 10 до 60% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000239] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии гепарозана или одной из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гепарозана составляет от 10 до 40% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000240] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии гепарозана или одной из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гепарозана составляет от 10 до 25% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000241] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии гепарозана или одной из его биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гепарозана составляет от 15 до 25% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000242] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, реакционная среда поперечного сшивания содержит гидроксид натрия (NaOH).

[000243] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гидроксида натрия составляет от 0,5 до 1,5% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000244] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гидроксида натрия составляет от 0,5 до 1% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000245] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация гидроксида натрия составляет от 0,7 до 0,9% по массе относительно общей массы реакционной среды.

[000246] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии (стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, реакционная среда поперечного сшивания содержит соляную кислоту (HCl).

[000247] В одном варианте осуществления, во время стадии с) реализации стадии

(стадий) поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента, концентрация соляной кислоты составляет от 0,001 до 0,05% М в реакционной среде.

[000248] В одном варианте осуществления стадия с) поперечного сшивания содержит по меньшей мере одну стадию активации химических функциональных групп, переносимых полисахаридом.

[000249] В одном варианте осуществления стадия с) поперечного сшивания содержит по меньшей мере одну стадию активации функциональных групп карбоновой кислоты, переносимых полисахаридом.

[000250] В одном варианте осуществления стадию активации функциональных групп карбоновой кислоты, переносимых полисахаридом, выполняют с использованием связующего агента, используемого в химии пептидов.

[000251] В одном варианте осуществления стадию активации функциональных групп карбоновой кислоты, переносимых полисахаридом, выполняют с использованием связующего агента, используемого в химии пептидов, выбираемого из группы связующих агентов триазинового типа, карбодиимида, имидазолия, а также оксимы и СОМУ.

[000252] В одном варианте осуществления связующий агент триазинового типа выбирают из группы, состоящей из 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорида (DMTMM) и 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (СМТ).

[000253] В одном варианте осуществления связующим агентом является 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-ил)-4-метилморфолиния хлорид (DMTMM).

[000254] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию удаления упомянутого поперечно-сшивающего агента.

[000255] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида.

[000256] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью диализа.

[000257] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью диализа с использованием раствора или растворителя для диализа, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды.

[000258] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью диализа с использованием раствора или растворителя для диализа, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, дополнительно содержащих по меньшей мере один активный

ингредиент, например, антиоксидант и/или местный анестетик, и воды.

[000259] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью промывки.

[000260] В одном варианте осуществления стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью промывки с использованием раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды.

[000261] В одном варианте осуществления стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью промывки с использованием раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, дополнительно содержащих по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик, и воды.

[000262] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью осаждения в солевой форме.

[000263] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью осаждения из раствора, получаемого после добавления соли NaCl или PBS.

[000264] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию очистки поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью осаждения из раствора, получаемого после добавления соли NaCl или PBS, дополнительно содержащего по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик.

[000265] В одном варианте осуществления стадия очистки поперечно-сшитого полисахарида с помощью осаждения осуществляется путем добавления по меньшей мере одного органического растворителя к поперечно-сшитому полисахариду.

[000266] В одном варианте осуществления по меньшей мере один органический растворитель, добавляемый к поперечно-сшитому полисахариду на стадии очистки осаждением, выбирают из группы спиртов.

[000267] В одном варианте осуществления спирт, добавляемый к поперечно-сшитому полисахариду на стадии очистки осаждением, представляет собой этанол.

[000268] В одном варианте осуществления стадия очистки поперечно-сшитого полисахарида осаждением происходит в водно-спиртовой смеси.

[000269] В одном варианте осуществления осажденный поперечно-сшитый полисахарид выделяют фильтрованием.

[000270] В одном варианте осуществления осажденный и выделенный фильтрацией поперечно-сшитый полисахарид промывают.

[000271] В одном варианте осуществления осажденный и выделенный фильтрацией поперечно-сшитый полисахарид высушивают.

[000272] В одном варианте осуществления осажденный и выделенный фильтрованием поперечно-сшитый полисахарид высушивают в атмосфере и температуре окружающей среды.

[000273] В одном варианте осуществления осажденный и выделенный фильтрованием поперечно-сшитый полисахарид высушивают под вакуумом при комнатной температуре.

[000274] В одном варианте осуществления поперечно-сшитый полисахарид лиофилизируют.

[000275] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды.

[000276] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида выполняют с помощью раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды, дополнительно содержащих по меньшей мере один активный ингредиент, например, антиоксидант и/или местный анестетик, и воды.

[000277] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей от 2 мг/г до 200 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000278] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей от 2 мг/г до 75 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000279] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей от 5 мг/г до 50 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000280] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей от 10 мг/г до 40 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000281] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 100 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000282] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 80 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000283] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 60 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000284] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 40 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000285] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 20 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000286] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что перед стадией d) выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида, составляющей приблизительно 10 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций.

[000287] В одном варианте осуществления полисахарид, получаемый на стадии d), имеет тангенс $\text{Tan } \Delta (\text{Tn } \delta) > 0,50$ перед стадией e) разрыва.

[000288] В одном варианте осуществления полисахарид, получаемый на стадии d), имеет тангенс $\text{Tan } \Delta (\text{Tn } \delta) > 0,70$ перед стадией e) разрыва.

[000289] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну стадию разрыва гликозидных связей, стадию e), выполняемую над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом и позволяющую получить макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению.

[000290] В одном варианте осуществления стадия e) разрыва гликозидных связей,

выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, основана на механизме контролируемой деградации.

[000291] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки, выбираемой из группы химических обработок, ферментативных обработок, обработок облучением и термообработок.

[000292] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством химической обработки.

[000293] В одном варианте осуществления данная химическая обработка заключается в обеспечении воздействия водного раствора с основным рН на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000294] В одном варианте осуществления водный раствор с основным рН представляет собой водный раствор гидроксида натрия (соды).

[000295] В одном варианте осуществления данная химическая обработка заключается в обеспечении воздействия водного раствора с кислым рН на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000296] В одном варианте осуществления водный раствор с кислым рН содержит кислоту, выбираемую из группы, состоящей из уксусной кислоты, соляной кислоты, серной кислоты и фосфорной кислоты.

[000297] В одном варианте осуществления водный раствор с кислым рН представляет собой водный раствор уксусной кислоты.

[000298] В одном варианте осуществления водный раствор с кислым рН представляет собой водный раствор соляной кислоты.

[000299] В одном варианте осуществления водный раствор с кислым рН представляет собой водный раствор серной кислоты.

[000300] В одном варианте осуществления водный раствор с кислым рН представляет собой водный раствор фосфорной кислоты.

[000301] В одном варианте осуществления данная химическая обработка заключается в обеспечении воздействия окислителя на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000302] В одном варианте осуществления окислитель выбирают из группы, состоящей из пероксида водорода и гипохлорита натрия.

[000303] В одном варианте осуществления окислителем является пероксид водорода.

[000304] В одном варианте осуществления окислителем является гипохлорит натрия.

[000305] В одном варианте осуществления эта химическая обработка заключается в том, что поперечно-сшитый полисахарид подвергается процессу окислительно-восстановительной деполимеризации.

[000306] В одном варианте осуществления процесс окислительно-восстановительной деполимеризации выполняют в присутствии по меньшей мере одного из соединений Fe^{2+} , Fe^{3+} , аскорбиновой кислоты и H_2O_2 .

[000307] В одном варианте осуществления эту химическую обработку по меньшей мере одного поперечно-сшитого полисахарида выполняют без нагревания, при комнатной температуре.

[000308] В одном варианте осуществления эту химическую обработку по меньшей мере одного поперечно-сшитого полисахарида выполняют с нагреванием.

[000309] В одном варианте осуществления эту химическую обработку по меньшей мере одного поперечно-сшитого полисахарида выполняют при низкой температуре с использованием системы охлаждения.

[000310] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки по меньшей мере одним ферментом.

[000311] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки смесью ферментов.

[000312] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки по меньшей мере одним ферментом гидролазного типа.

[000313] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки по меньшей мере одним ферментом лиазного типа.

[000314] В одном варианте осуществления фермент, используемый на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемый к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, выбирают из группы гиалуронидаз.

[000315] В одном варианте осуществления фермент гиалуронидаза, используемый на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемый к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, выбирают из группы, состоящей из ферментов HYAL1 и HYAL2.

[000316] В одном варианте осуществления ферментом гиалуронидаза, используемым на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемым к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, является HYAL1.

[000317] В одном варианте осуществления ферментом гиалуронидаза, используемым на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемым к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, является HYAL2.

[000318] В одном варианте осуществления ферментом, используемым на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемым к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, является фермент, выбираемый из группы бактериальных

ферментов.

[000319] В одном варианте осуществления ферментом, используемым на стадии е) разрыва гликозидных связей, применяемым к по меньшей мере одному поперечно-сшитому полисахариду, является фермент, выбираемый из группы бактериальных ферментов, состоящих из N-ацетилгексозаминидаз.

[000320] В одном варианте осуществления фермент N-ацетилгексозаминидаза выбирают из группы, состоящей из хондроитиназы ABC (CASE) и хондроитиназы AC.

[000321] В одном варианте осуществления ферментом N-ацетилгексозаминидаза является хондроитиназа ABC.

[000322] В одном варианте осуществления ферментом N-ацетилгексозаминидаза является хондроитиназа AC.

[000323] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выполняется посредством обработки облучением.

[000324] В одном варианте осуществления данная обработка облучением заключается в обеспечении воздействия гамма-излучения на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000325] В одном варианте осуществления данная обработка облучением заключается в обеспечении воздействия бета-излучения на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000326] В одном варианте осуществления данная обработка облучением заключается в обеспечении воздействия пучка ускоренных электронов (электронным пучком) на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000327] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, осуществляется термообработкой.

[000328] В одном варианте осуществления данная термообработка представляет собой стадию обеспечения воздействия температуры по меньшей мере 60°C в течение по меньшей мере 2 часов на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000329] В одном варианте осуществления данная термообработка представляет собой стадию обеспечения воздействия влажного жара на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000330] В одном варианте осуществления эта термообработка, заключающаяся в обеспечении воздействия влажного жара на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид, выполняется паровым автоклавированием.

[000331] В одном варианте осуществления паровое автоклавирование выполняют в диапазоне от 120°C до 130°C.

[000332] В одном варианте осуществления паровое автоклавирование выполняют с конечным эквивалентом времени (F0), составляющим по меньшей мере 30 минут.

[000333] В одном варианте осуществления паровое автоклавирование выполняют с

конечным эквивалентом времени (F₀), составляющим по меньшей мере 50 минут.

[000334] В одном варианте осуществления паровое автоклавирование выполняют с конечным эквивалентом времени (F₀), составляющим по меньшей мере 90 минут.

[000335] В одном варианте осуществления эта термообработка заключается в обеспечении воздействия сухого жара на по меньшей мере один поперечно-сшитый полисахарид.

[000336] В одном варианте осуществления стадия е) разрыва гликозидных связей, выполняемая над по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, осуществляется обработкой высоким давлением.

[000337] В одном варианте осуществления стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют над по меньшей мере одним очищенным поперечно-сшитым полисахаридом.

[000338] В одном варианте осуществления стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют над по меньшей мере одним неочищенным поперечно-сшитым полисахаридом.

[000339] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) выполняют стадию очистки полученного макромолекулярного соединения.

[000340] В одном варианте осуществления стадия очистки макромолекулярного соединения является стадией удаления упомянутого поперечно-сшивающего агента.

[000341] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки выполняют с помощью диализа.

[000342] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки раствора макромолекулярного соединения выполняют с помощью диализа с использованием раствора или растворителя для диализа, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды.

[000343] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки макромолекулярного соединения выполняют с помощью диализа с использованием раствора или растворителя для диализа, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, дополнительно содержащих по меньшей мере один активный ингредиент, например, антиоксидант и/или местный анестетик, и воды.

[000344] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) выполняют стадию очистки раствора макромолекулярного соединения посредством промывки.

[000345] В одном варианте осуществления стадию очистки раствора макромолекулярного соединения выполняют с помощью промывки с использованием раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, и воды.

[000346] В одном варианте осуществления стадию очистки раствора макромолекулярного соединения выполняют с помощью промывки с использованием раствора или растворителя, выбираемого из группы, состоящей из фосфатных буферов, например PBS, дополнительно содержащих по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик, и воды.

[000347] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки выполняют с помощью тангенциальной фильтрации.

[000348] В одном варианте осуществления стадия очистки тангенциальной фильтрацией содержит по меньшей мере одну стадию ультрафильтрации и по меньшей мере одну стадию диафильтрации.

[000349] В одном варианте осуществления стадия очистки тангенциальной фильтрацией содержит по меньшей мере одну стадию ультрафильтрации.

[000350] В одном варианте осуществления стадия очистки тангенциальной фильтрацией содержит по меньшей мере одну стадию диафильтрации.

[000351] В одном варианте осуществления композицию раствора макромолекулярного соединения модифицируют во время стадии очистки тангенциальной фильтрацией.

[000352] В одном варианте осуществления композицию раствора макромолекулярного соединения концентрируют во время стадии очистки тангенциальной фильтрацией.

[000353] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки выполняют с помощью фильтрации на по меньшей мере одной мембране из полого волокна.

[000354] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки макромолекулярного соединения выполняют с помощью осаждения в соленой форме.

[000355] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки макромолекулярного соединения выполняют с помощью осаждения из раствора, получаемого после добавления соли NaCl или PBS.

[000356] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению отличается тем, что после стадии е) стадию очистки макромолекулярного соединения выполняют с помощью осаждения из раствора, получаемого после добавления соли NaCl или PBS, дополнительно содержащего по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик.

[000357] В одном варианте осуществления стадия очистки макромолекулярного соединения с помощью осаждения осуществляется путем добавления по меньшей мере одного органического растворителя к раствору макромолекулярного соединения.

[000358] В одном варианте осуществления по меньшей мере один органический растворитель, добавляемый к раствору макромолекулярного соединения на стадии очистки осаждением, выбирают из группы спиртов.

[000359] В одном варианте осуществления этанол добавляют к раствору макромолекулярного соединения на стадии очистки осаждением.

[000360] В одном варианте осуществления стадия очистки макромолекулярного соединения осаждением происходит в водно-спиртовой смеси.

[000361] В одном варианте осуществления осажденное макромолекулярное соединение извлекают фильтрованием.

[000362] В одном варианте осуществления осажденное и извлеченное фильтрацией макромолекулярное соединение промывают.

[000363] В одном варианте осуществления осажденное и извлеченное фильтрацией макромолекулярное соединение высушивают.

[000364] В одном варианте осуществления осажденное и извлеченное фильтрацией макромолекулярное соединение высушивают в атмосфере окружающей среды.

[000365] В одном варианте осуществления осажденное и извлеченное фильтрацией макромолекулярное соединение высушивают под вакуумом.

[000366] Способ получения композиций согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм, стадию g), водного раствора макромолекулярного соединения, полученного на стадии e), причем эта стадия фильтрации осуществляется над водным раствором макромолекулярного соединения или над пробой водного раствора макромолекулярного соединения.

[000367] В одном варианте осуществления эта стадия фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм является конечной стадией стерилизации.

[000368] В одном варианте осуществления эту стадию фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм проводят один раз.

[000369] В одном варианте осуществления эту стадию фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм проводят дважды.

[000370] В одном варианте осуществления эту стадию фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм проводят трижды.

[000371] В одном варианте осуществления стадия фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм является средством мониторинга процесса в ходе способа или “внутрипроизводственным контролем” (IPC) и выполняется над пробой водного раствора макромолекулярного соединения, полученного после стадии e) способа.

[000372] В одном варианте осуществления фильтрацию IPC на мембране с пористостью 0,22 мкм выполняют над пробой водного раствора макромолекулярного соединения, полученного после стадии e) способа, после стадии разбавления пробы.

[000373] В одном варианте осуществления, если стадию e) разрыва гликозидных связей выполняют путем парового автоклавирования, то способ получения композиции

согласно настоящему изобретению не включает стадию фильтрации раствора макромолекулярного соединения на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[000374] В одном варианте осуществления, если стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют путем парового автоклавирования, то способ получения композиции содержит стадию взятия пробы водного раствора макромолекулярного соединения после стадии е) и испытание пробы на фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм (IPC).

[000375] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что G' меньше или равен 300 Па на частоте 1 Гц.

[000376] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что G' меньше или равен 150 Па на частоте 1 Гц.

[000377] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что G' меньше или равен 100 Па на частоте 1 Гц.

[000378] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что G' меньше или равен 85 Па на частоте 1 Гц.

[000379] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что G' меньше или равен 70 Па на частоте 1 Гц.

[000380] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что $\tan \Delta (T_n \delta)$ больше или равен 1,00.

[000381] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что $\tan \Delta (T_n \delta)$ находится в диапазоне от 1,00 до 1,80 ($1,00 \leq \tan \Delta (T_n \delta) \leq 1,80$).

[000382] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что $\tan \Delta (T_n \delta)$ находится в диапазоне от 1,00 до 1,50 ($1,00 \leq \tan \Delta (T_n \delta) \leq 1,50$).

[000383] В одном варианте осуществления композиция согласно настоящему изобретению отличается тем, что $\tan \Delta (T_n \delta)$ находится в диапазоне от 1,00 до 1,30 ($1,00 \leq \tan \Delta (T_n \delta) \leq 1,30$).

[000384] Изобретение также относится к способу получения препарата, содержащего композицию согласно настоящему изобретению.

[000385] В одном варианте осуществления способ получения препарата из композиции по настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию разбавления или растворения.

[000386] В одном варианте осуществления стадию разбавления или растворения выполняют путем добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например PBS.

[000387] В одном варианте осуществления стадию разбавления или растворения выполняют путем добавления воды или водного солевого раствора, например, фосфатного буферного раствора, например PBS, дополнительно содержащего по меньшей мере один активный ингредиент, например антиоксидант и/или местный анестетик.

[000396] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего композицию по настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию разбавления или растворения для получения концентрации макромолекулярного соединения, составляющей приблизительно 20 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000397] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего композицию по настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию разбавления или растворения для получения концентрации макромолекулярного соединения, составляющей приблизительно 10 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000398] В одном варианте осуществления способ получения композиций согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного активного ингредиента.

[000399] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют в виде порошка.

[000400] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют в виде раствора или суспензии.

[000401] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют в виде раствора или суспензии в растворителе или растворе, выбираемом из группы, состоящей из воды, водных солевых растворов, например фосфатного буферного раствора, например PBS.

[000402] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют перед стадией е) способа получения композиций согласно настоящему изобретению.

[000403] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют после стадии е) способа получения композиций согласно настоящему изобретению.

[000404] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют перед стадией g) способа получения композиций согласно настоящему изобретению.

[000405] В одном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент добавляют после стадии g) способа получения композиций согласно настоящему изобретению.

[000406] В одном варианте осуществления препарат, получаемый путем добавления по меньшей мере одного активного ингредиента после стадии g) способа получения композиций согласно настоящему изобретению, стерилизуют путем фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[000407] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере

одного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из местных анестетиков, производных витамина С, противовоспалительных средств, антиоксидантов и их смесей.

[000408] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика.

[000409] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика от 0,1 до 5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000410] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика от 0,1 до 4% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000411] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика от 0,1 до 2% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000412] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика от 0,1 до 1% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000413] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика от 0,1 до 0,5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000414] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика для получения концентрации местного анестетика приблизительно 0,3% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000415] В одном варианте осуществления местный анестетик выбирают из группы аминоэфиров.

[000416] В одном варианте осуществления аминоэфир выбирают из группы,

содержащей прокаин, бензокаин, хлорпрокаин и тетракаин в форме основания или соли, например, в форме гидрохлорида.

[000417] В одном варианте осуществления местный анестетик выбирают из группы аминоамидов.

[000418] В одном варианте осуществления аминоамид выбирают из группы, содержащей лидокаин, мепивакаин, прилокаин, артикаин, аптокаин, бупивакаин, этидокаин и ропивакаин в форме основания или соли, например, в форме гидрохлорида.

[000419] В одном варианте осуществления местный анестетик выбирают из группы аминоэфиров.

[000420] В одном варианте осуществления аминоэфир выбирают из группы, содержащей диамокаин и прамокаин в форме основания или соли, например, в форме гидрохлорида или цикламата.

[000421] В одном варианте осуществления аминоэфир выбирают из группы, состоящей из лидокаина, мепивакаина и их солей и их изолированных изомеров.

[000422] В одном варианте осуществления аминоэфиром является лидокаин.

[000423] В одном варианте осуществления аминоэфиром является лидокаин или одна из его фармацевтически приемлемых солей.

[000424] В одном варианте осуществления аминоэфиром является гидрохлорид лидокаина.

[000425] В одном варианте осуществления аминоэфиром является мепивакаин.

[000426] В одном варианте осуществления аминоэфиром является мепивакаин или одна из его фармацевтически приемлемых солей.

[000427] В одном варианте осуществления аминоэфир выбирают из группы, состоящей из мепивакаина гидрохлорида, рацемического мепивакаина гидрохлорида, (r)-мепивакаина гидрохлорида, (s)-мепивакаина гидрохлорида, (r)-мепивакаина и (s)-мепивакаина или одной из их фармацевтически приемлемых солей.

[000428] В одном варианте осуществления аминоэфиром является мепивакаина гидрохлорид.

[000429] В одном варианте осуществления аминоэфиром является (r)-мепивакаина гидрохлорид.

[000430] В одном варианте осуществления аминоэфиром является (s)-мепивакаина гидрохлорид.

[000431] В одном варианте осуществления аминоэфиром является рацемического мепивакаина гидрохлорид.

[000432] В одном варианте осуществления аминоэфиром является (r)-мепивакаин.

[000433] В одном варианте осуществления аминоэфиром является (s)-мепивакаин.

[000434] В одном варианте осуществления аминоэфиром является рацемический мепивакаин.

[000435] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению,

дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика на основе аминоэфира, выбираемого из группы, состоящей из лидокаина, мепивакаина и их смесей.

[000436] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин.

[000437] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000438] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 4% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000439] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 2% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000440] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 1% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000441] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 0,5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000442] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации этого местного анестетика, составляющей приблизительно 0,3% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000443] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению,

дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является мепивакаин.

[000444] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является мепивакаин, для получения концентрации мепивакаина от 0,1 до 5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000445] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 4% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000446] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является мепивакаин, для получения концентрации мепивакаина от 0,1 до 2% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000447] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является лидокаин, для получения концентрации лидокаина от 0,1 до 1% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000448] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является мепивакаин, для получения концентрации мепивакаина от 0,1 до 0,5% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000449] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является мепивакаин, для получения концентрации этого местного анестетика, составляющей приблизительно 0,3% относительно общей массы упомянутого препарата.

[000450] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, которым является диклонин в форме основания или соли, например, в форме гидрохлорида.

[000451] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению,

дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного местного анестетика, выбираемого из группы, состоящей из хлорбутанола, гуафекаинола и полидоканола.

[000452] В одном варианте осуществления местным анестетиком является хлорбутанол.

[000453] В одном варианте осуществления местным анестетиком является гуафекаинол.

[000454] В одном варианте осуществления местным анестетиком является полидоканол.

[000455] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства.

[000456] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, состоящей из стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

[000457] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, состоящей из нестероидных противовоспалительных средств.

[000458] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, содержащей салицилированные противовоспалительные средства, производные пропионовой кислоты, производные индола, производные пиразола, оксикамы и коксибы.

[000459] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, содержащей диклофенак, нимесулид, нифлумовую кислоту, мефенамовую кислоту и набуметон, отдельно или в смеси.

[000460] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного салицилированного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, содержащей дифлунизал, бенорилат и аспирин, отдельно или в смеси.

[000461] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы производных пропионовой кислоты, содержащих альминопрофен, кетопрофен, ибупрофен, напроксен, флурбипрофен и тиапрофеновую кислоту, отдельно или в смеси.

[000462] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы производных индола, содержащей индометацин, сулиндак и этодолак, отдельно или в смеси.

[000463] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы производных пиразола, содержащей, в частности, фенилбутазон.

[000464] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы оксикамов, содержащей пироксикам, теноксикам и мелоксикам, отдельно или в смеси.

[000465] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы коксибов, содержащей целекоксиб, эторикоксиб и рофекоксиб, отдельно или в смеси.

[000466] В одном варианте осуществления концентрация нестероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 2000 мг/г.

[000467] В одном варианте осуществления концентрация нестероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,1 до 1000 мг/г.

[000468] В одном варианте осуществления концентрация нестероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 500 мг/г.

[000469] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного стероидного противовоспалительного средства.

[000470] В одном варианте осуществления способ получения препарата,

содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного стероидного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, содержащей дексаметазон, преднизолон, кортикостерон, будесонид, сульфасалазин, месаламин, цетиризин, дифенгидрамин, антипирин, метилсалицилат, лоратадин, тимол, карвакрол, бисаболол, аллантоин, эвкалиптол, феназон (антипирин), пропифеназон, отдельно или в смеси.

[000471] В одном варианте осуществления концентрация стероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 2000 мг/г.

[000472] В одном варианте осуществления концентрация стероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,1 до 1000 мг/г.

[000473] В одном варианте осуществления концентрация стероидных противовоспалительных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 500 мг/г.

[000474] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, состоящей из октасульфата сахарозы и его солей.

[000475] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного противовоспалительного средства, выбираемого из группы, состоящей из октасульфата сахарозы и его натриевой и калиевой солей.

[000476] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной противовоспалительной водорастворимой соли октасульфата сахарозы, выбираемой из группы, состоящей из солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов, солей серебра, солей аммония, солей аминокислот.

[000477] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной противовоспалительной водорастворимой соли октасульфата сахарозы, выбираемой из группы, состоящей из солей щелочных металлов или солей щелочноземельных металлов.

[000478] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению,

дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной противовоспалительной водорастворимой соли октасульфата сахарозы, выбираемой из группы, состоящей из натриевой соли октасульфата сахарозы или калиевой соли октасульфата сахарозы.

[000479] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антимикробного средства.

[000480] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антимикробного средства, выбираемого из группы, содержащей гентамицин, сульфадиазин серебра, метронидазол, фуцидин, бацитрацин, эозин, повидон-йод, глюконат меди, глюконат цинка, глюконат марганца или их соли, отдельно или в смеси.

[000481] В одном варианте осуществления концентрация антимикробных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,1 до 200 мг/г.

[000482] В одном варианте осуществления концентрация антимикробных средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 100 мг/г.

[000483] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного гликозида или производного гликозида.

[000484] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного гликозида или производного гликозида, выбираемого из группы, содержащей D-глюкопиранозу, 1,4-гликозид, эскулин, гесперидин, диосмин, арбутин, скиммин или алоин, отдельно или в смесях.

[000485] В одном варианте осуществления концентрация гликозидов в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,1 до 200 мг/г.

[000486] В одном варианте осуществления концентрация гликозидов в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 100 мг/г.

[000487] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей.

[000488] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из макроэлементов.

[000489] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного макроэлемента, выбираемого из группы, содержащей глюконаты железа, кальция, меди, цинка, марганца, магния или калия, тиметилсиланол, триметилсиланолат, триметилсиланолат калия, маннуронат метилсиланола, ортогидроксibenзоат моноэтилтрисиланола натрия, отдельно или в смеси.

[000490] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из незаменимых аминокислот.

[000491] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере незаменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащей изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин, отдельно или в смеси.

[000492] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из полузаменимых аминокислот.

[000493] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной полузаменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащий аргинин и гистидин, отдельно или в смеси.

[000494] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из заменимых аминокислот.

[000495] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере

одной заменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащий аланин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутамин, глутаминовую кислоту, глицин, пролин, серин, тирозин, отдельно или в смеси.

[000496] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из витаминов.

[000497] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного витамина, выбираемого из группы, состоящей из ретинола, тиамина, рибофлавина, никотинамида, аденина, пантотената кальция, пиридоксина, инозитола, биотина, фолиевой кислоты, парааминобензойной кислоты, кобаламина, витамина С, хлорида холина, отдельно или в смеси.

[000498] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из нуклеиновых кислот.

[000499] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной нуклеиновой кислоты, выбираемой из группы, состоящей из дезоксиаденозина, дезоксицитидина, дезоксигуанозина, дезокситимидина, метилцитозина, отдельно или в смеси.

[000500] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы, состоящей из коферментов.

[000501] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного кофермента, выбираемого из группы, состоящей из тиаминпирофосфата, кофермента А, FAD, NAD, NADP, UTP, отдельно или в смеси.

[000502] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного увлажняющего средства или регенератора тканей, выбираемого из группы,

состоящей из дезокситимидина, глутатиона, пирувата натрия, липоевой кислоты и путресцина, отдельно или в смеси.

[000503] В одном варианте осуществления концентрация увлажняющих средств или регенераторов тканей в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 500 мг/г.

[000504] В одном варианте осуществления концентрация увлажняющих средств или регенераторов тканей в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,1 до 200 мг/г.

[000505] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта.

[000506] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы полиолов.

[000507] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, выбираемого из группы, состоящей из маннитола, сорбитола, пропиленгликоля, ксилитола, глицерола, мальтитола, лактитола и эритритола.

[000508] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, выбираемого из группы, состоящей из маннитола, сорбитола, мальтитола и глицерола, отдельно или в смеси.

[000509] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, выбираемого из группы, состоящей из маннитола, сорбитола и мальтитола, отдельно или в смеси.

[000510] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола для получения концентрации полиола от 0,1 мг/мл до 50 мг/мл относительно общей массы упомянутого препарата.

[000511] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола для получения концентрации полиола от 5 мг/мл до 40 мг/мл

[000520] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, которым является сорбитол.

[000521] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления сорбитола для получения концентрации сорбитола от 5 мг/мл до 40 мг/мл относительно общей массы упомянутого препарата.

[000522] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления сорбитола для получения концентрации сорбитола от 10 мг/мл до 40 мг/мл относительно общей массы упомянутого препарата.

[000523] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления сорбитола для получения концентрации сорбитола от 20 мг/мл до 40 мг/мл относительно общей массы упомянутого препарата.

[000524] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления сорбитола для получения концентрации сорбитола от 30 мг/мл до 40 мг/мл относительно общей массы упомянутого препарата.

[000525] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, которым является мальтитол.

[000526] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного полиола, которым является глицерол.

[000527] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления смеси маннитола и сорбитола.

[000528] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы производных витамина С.

[000529] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы производных витамина С, содержащей аскорбилфосфат магния, аскорбилфосфат натрия, аскорбил-2-глюкозид и их смесь.

[000530] В одном варианте осуществления упомянутым по меньшей мере одним производным витамина С является аскорбилфосфат магния.

[000531] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы производных витамина Е и токоферолов.

[000532] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы каротиноидов и ретиноидов и их производных.

[000533] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы каротиноидов и ретиноидов и их производных, в том числе ретинол, ретиноевую кислоту, ретиналь, сложные эфиры ретинола и каротин.

[000534] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы псевдотрипептидов.

[000535] В одном варианте осуществления псевдотрипептидом является глутатион.

[000536] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы, содержащей различные формы кофермента Q10, убихинона или убихинола.

[000537] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного витамина.

[000538] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного витамина, выбираемого из группы, содержащей ретинол, тиамин, рибофлавин,

никотинамид, декспентенол, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, эргокальциферол, токоферол, биотин и фолиевую кислоту, отдельно или в смеси.

[000539] В одном варианте осуществления концентрация витаминов в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 200 мг/г.

[000540] В одном варианте осуществления концентрация витаминов в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 100 мг/г.

[000541] В одном варианте осуществления концентрация витаминов в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 50 мг/г.

[000542] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты.

[000543] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, выбираемой из группы, состоящей из незаменимых аминокислот, полузаменимых аминокислот и заменимых аминокислот, отдельно или в смеси.

[000544] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, выбираемой из группы незаменимых аминокислот.

[000545] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной незаменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащей изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, треонин, триптофан и валин, отдельно или в смеси.

[000546] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, выбираемой из группы полузаменимых аминокислот.

[000547] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной полузаменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащий аргинин и гистидин, отдельно или в смеси.

[000548] В одном варианте осуществления способ получения препарата,

содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, выбираемой из группы заменимых аминокислот.

[000549] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной заменимой аминокислоты, выбираемой из группы, содержащий аланин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, глутамин, глутаминовую кислоту, глицин, пролин, серин, тирозин, отдельно или в смеси.

[000550] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, выбираемой из группы, содержащий гидроксипролин, таурин и орнитин, отдельно или в смеси.

[000551] В одном варианте осуществления концентрация аминокислот в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 150 мг/г.

[000552] В одном варианте осуществления концентрация аминокислот в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 100 мг/г.

[000553] В одном варианте осуществления концентрация аминокислот в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,5 до 50 мг/г.

[000554] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного сосудосуживающего средства.

[000555] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного сосудосуживающего средства, выбираемого из группы, содержащей нафазолин, эпинефрин, метоксамин, метилнорепинефрин, норэпинефрин, оксиметазолин, фенилэфрин, псевдоэфедрин, синефрин, циразолин и ксилометазолин.

[000556] В одном варианте осуществления концентрация сосудосуживающих средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 3 мг/г.

[000557] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного сосудорасширяющего средства.

[000558] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного сосудорасширяющего средства, выбираемого из группы, содержащей аденозин, никотиновую кислоту, миноксидил и диазоксид, отдельно или в смеси.

[000559] В одном варианте осуществления концентрация сосудорасширяющих средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 10 мг/г.

[000560] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антигеморрагического или гемостатического средства.

[000561] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антигеморрагического или гемостатического средства, выбираемого из группы, содержащей аминокaproновую кислоту или транексамовую кислоту, отдельно или в смеси.

[000562] В одном варианте осуществления концентрация антигеморрагических средств или гемостатических средств в препарате, содержащем по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, составляет от 0,01 до 5 мг/г.

[000563] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта и по меньшей мере одного местного анестетика.

[000564] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, выбираемого из группы полиолов, и по меньшей мере одного местного анестетика, выбираемого из группы аминокамидов.

[000565] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, по меньшей мере одного витамина и по меньшей мере регенератора тканей.

[000566] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одного витамина и меньше регенератора тканей.

[000567] В одном варианте осуществления способ получения препарата,

содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного антиоксиданта, по меньшей мере одной аминокислоты, по меньшей мере одного витамина и по меньшей мере одного регенератора тканей.

[000568] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из термочувствительных активных ингредиентов.

[000569] В одном варианте осуществления по меньшей мере один термочувствительный активный ингредиент добавляют после стадии е) способа получения по меньшей мере одной композиции согласно настоящему изобретению.

[000570] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления так называемого термочувствительного активного ингредиента природного происхождения.

[000571] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления так называемого термочувствительного активного ингредиента синтетического происхождения.

[000572] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из пептидов, гормонов, белков, факторов роста, антител и витаминов, отдельно или в смесях.

[000573] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из пептидов.

[000574] В одном варианте осуществления добавляемый термочувствительный активный ингредиент является пептидом.

[000575] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из гормонов.

[000576] В одном варианте осуществления добавляемый термочувствительный активный ингредиент является гормоном.

[000577] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из белков.

[000578] В одном варианте осуществления добавляемый термочувствительный активный ингредиент является белком.

[000579] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из термочувствительных активных факторов роста.

[000580] В одном варианте осуществления добавляемый термочувствительный активный ингредиент является фактором роста.

[000581] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из антител.

[000582] В одном варианте осуществления добавляемый термочувствительный активный ингредиент является антителом.

[000583] В одном варианте осуществления способ получения препарата, содержащего по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит по меньшей мере одну стадию добавления по меньшей мере одного термочувствительного активного ингредиента, выбираемого из группы, состоящей из витаминов.

[000584] В одном варианте осуществления витамины выбирают из группы, содержащей ретинол, тиамин, рибофлавин, никотинамид, декспентенол, пиридоксин, аскорбиновую кислоту, эргокальциферол, токоферол, биотин и фолиевую кислоту, отдельно или в смеси.

[000585] Изобретение также относится к препарату, содержащему по меньшей мере одну композицию согласно настоящему изобретению.

[000586] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет от 2 мг/г до 100 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000587] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет от 2 мг/г до 75 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000588] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет от 5 мг/г до 50 мг/г

относительно общей массы упомянутого препарата.

[000589] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет от 10 мг/г до 40 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000590] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 100 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000591] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 80 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000592] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 60 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000593] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 40 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000594] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 20 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000595] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет приблизительно 10 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

[000596] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что он является инъекционным.

[000597] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что он является стерильным.

[000598] В одном варианте осуществления препарат отличается тем, что он является инъекционным и стерильным.

[000599] Препараты, получаемые на основе композиций согласно настоящему изобретению, имеют многочисленные применения.

[000600] Среди медицинских применений упомянем, например, инъекции для восполнения дефицита биологических жидкостей, например, в суставах для восполнения синовиальной жидкости, инъекции после операции для предотвращения послеоперационных спаек, периуретральные инъекции для лечения недержания и инъекции после операции по поводу пресбиопии. Среди эстетических применений можно назвать, например, инъекции для заполнения морщин, тонких линий и дефектов кожи или увеличения объема, например губ, скул и т. д.

[000601] Целевыми применениями являются, в частности, широко используемые применения в контексте инъекционных вязкоэластиков и полисахаридов, используемых или потенциально пригодных для использования при следующих патологиях или методах

лечения:

- эстетические инъекции на лице: для заполнения морщин, дефектов кожи или объема (скулы, подбородок, губы);
- инъекции для увеличения объема на уровне тела: увеличение груди и ягодиц, увеличение точки G, вагинопластика, реконструкция половых губ, увеличение размера полового члена;
- например, в хирургии суставов и стоматологии для заполнения пародонтальных карманов.
- лечение остеоартрита, инъекции в сустав для замены или восполнения дефицита синовиальной жидкости;
- периуретральная инъекция для лечения недержания мочи, вызываемой недостаточностью сфинктера;
- послеоперационная инъекция, в частности, для предотвращения образования спаек брюшины;
- инъекция после операции по коррекции пресбиопии с использованием лазерных склеральных разрезов;
- инъекция в полость стекловидного тела;
- инъекция во время операции по удалению катаракты;
- инъекция для лечения случаев сухости влагалища;
- инъекция в тканевые пространства;
- инъекция в половые органы.

[000602] Более конкретно, в косметической хирургии, в зависимости от их свойств вязкоупругости и стойкости, препараты, получаемые способом, являющимся предметом изобретения, могут быть использованы:

- для заполнения мелких, средних и глубоких морщин, и для инъекций с помощью игл малого диаметра (например, 27 G);
- в качестве волюмизатора при инъекциях с использованием игл большего диаметра, например, 22-26 G, и более длинных (например, 30-40 мм); в этом случае его когезивная природа будет гарантировать его сохранение при замене инъекции.

[000603] Эти примеры использования никоим образом не являются ограничивающими, и препараты, получаемые согласно способу, являющемуся предметом изобретения, более широко предназначены для:

- заполнения объемов;
- создания пространства внутри определенных тканей, способствуя тем самым их оптимальному функционированию;
- восполнения дефицитных физиологических жидкостей.

[000604] Макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению не используется в смеси с нативным полисахаридом в препарате. В частности, макромолекулярное соединение согласно изобретению не используется в смеси с гиалуроновой кислотой или гепаросаном в препарате.

[000605] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению используется в смеси с по меньшей мере одним поперечно-сшитым полимером в препарате.

[000606] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению используется в смеси с по меньшей мере одним поперечно-сшитым полимером, выбираемым из группы поперечно-сшитых полисахаридов, в препарате.

[000607] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению используется в смеси с по меньшей мере одним поперечно-сшитым полисахаридом, выбираемым из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

[000608] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению используют, отдельно или в смеси, с по меньшей мере одним другим полимером для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения.

[000609] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению используют в смеси с по меньшей мере одним полисахаридом для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения.

[000610] В одном варианте осуществления полисахарид, используемый с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, выбирают из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, причем эти полисахариды могут быть поперечно-сшитыми или не быть поперечно-сшитыми.

[000611] В одном варианте осуществления по меньшей мере один полисахарид, используемый с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, выбирают из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси, причем эти полисахариды могут быть поперечно-сшитыми или не быть поперечно-сшитыми.

[000612] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является гиалуроновая кислота или соль гиалуроновой кислоты.

[000613] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является смесь гиалуроновых

кислот или солей гиалуроновых кислот.

[000614] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является гиалуроновая кислота или соль поперечно-сшитой гиалуроновой кислоты.

[000615] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является гепарозан или соль гепарозана.

[000616] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является смесь гепарозана или солей гепарозана.

[000617] В одном варианте осуществления полисахаридом, используемым с макромолекулярным соединением согласно настоящему изобретению для получения поперечно-сшитого макромолекулярного соединения, является гепарозан или соль поперечно-сшитого гепарозана.

[000618] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно изобретению используют для получения по меньшей мере одного пролекарственного полимера.

[000619] В одном варианте осуществления макромолекулярное соединение согласно настоящему изобретению химически модифицируют путем реакции с по меньшей мере одним активным началом для получения пролекарственного полимера.

[000620] В одном варианте осуществления пролекарственный полимер, получаемый из макромолекулярного соединения согласно настоящему изобретению, используется в области онкологии.

Описание фигур

[000621] Фигура 1: График, представляющий эволюцию зависимости кривой $\log(\text{характеристической вязкости-дл/г})$ от $\log(\text{молекулярной массы-Да})$ для каждой из композиций, исследованной в примерах.

[000622] Фигура 2: Графические представления сети, образованной во время стадии поперечного сшивания, и ее деградации во время стадий заявляемого способа. На графическом представлении А показана нетронутая сеть, полученная на стадии d) заявляемого способа, толстые линии схематично представляют полисахаридные цепочки, связанные друг с другом, тонкие линии схематично представляют двухвалентные радикалы L, образованные в результате сшивки поперечно-сшивающего вещества с полисахаридными цепочками. На графическом представлении В показан разрыв гликозидных связей в различных точках предыдущей сети после стадии e) разрыва, представленной стрелкой 1, согласно заявляемому способу. Толстые линии схематично представляют разорванные полисахаридные цепочки, точки символизируют вновь

образованные гидроксильные функциональные группы, а тонкие линии схематично представляют двухвалентные радикалы L, образованные из поперечно-сшивающего вещества. Наконец, на графическом представлении С показаны смешанные полимеры макромолекулярного соединения, образованного на стадии е) разрыва согласно настоящему изобретению, представленной стрелкой 2, в развернутом виде в растворе; причем толстые линии схематично представляют разорванные полисахаридные цепочки, точки символизируют вновь образованные гидроксильные функциональные группы, а тонкие линии схематично представляют двухвалентные радикалы L, образованные из поперечно-сшивающего вещества.

Примеры

[000623] В контексте примеров было измерено определенное количество параметров.

[000624] Определение реологических параметров G' , G'' и $\tan \Delta$: аппаратурой DHR-2 компании TA Instruments. Геометрия конусного типа с углом 2° и диаметром 40 мм. Метод осцилляции в режиме частотного сканирования (frequency sweep), деформация (strain) 0,8% в диапазоне частот от 0,08 до 5 Гц.

[000625] Определение SEC: аппаратурой Viscotek GPCmax II, оснащенной детектором TDA305 (RI, RALS/LALS, вискозиметр) и колонкой Shodex OHpak SB-806 HQ+SB-805 HQ. Измерения проводят при 37°C в присутствии аналитического буфера PBS.

Получение композиций согласно изобретению

Пример 1

[000626] Волокна гиалуроната натрия инъекционного качества (10,4 г) со средневесовой молекулярной массой 1 МДа взвешивали в контейнере. Для гидратации волокон гиалуроната натрия добавляли водный раствор 1% гидроксида натрия в воде. Реакционную среду гомогенизировали путем чередования механического ручного перемешивания и отдыха в течение 50 минут. Добавляли 0,43 г BDDE. Реакционную среду, содержащую 10,4 г волокон гиалуроната натрия, 55,7 г гидроксида натрия и 0,43 г BDDE, снова гомогенизировали путем механического ручного перемешивания, затем помещали на водяную баню, предварительно термостатированную при 2°C , на 24 часа.

[000627] В конце поперечного сшивания выполняли нейтрализацию реакционной среды добавлением 1N HCl и фосфатного буфера при механическом перемешивании. Полученный гель затем подвергали диализу против фосфатного буфера до достижения концентрации гиалуроновой кислоты 27,5 мг/г. Фосфатный буфер готовили путем растворения 0,23 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,12 г Na_2HPO_4 , 42,5 г NaOH в воде для инъекций (EPPH), добавляемой в количестве, достаточном для получения 5 л буферного раствора. После механической гомогенизации и удаления пузырьков полученный гель, $\tan \Delta$ которого при 1 Гц составлял 0,54, не поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм; его распределяли по стеклянным шприцам объемом 1 мл и подвергали стерилизации паром при температуре 127°C с F0 50 минут. После такой термообработки

шприцы содержали раствор макромолекулярного соединения. Из шприца отбирали пробу, и с этой пробой проводили испытание на фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм.

Испытание на фильтруемость давало положительный результат: раствор макромолекулярного соединения поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм.

Пример 2

[000628] Композицию согласно настоящему изобретению готовили способом, аналогичным таковому, описанному в Примере 1, но после добавления BDDE и гомогенизации реакционную среду немедленно помещали на водяную баню, предварительно термостатированную при 9°C, на 3 часа при этой температуре. Как описано в примере 1, перед термообработкой гель, $\tan \Delta$ которого при 1 Гц составлял 0,68, не поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм; его распределяли по шприцам. После термообработки шприцы содержали раствор макромолекулярного соединения в количестве 27,5 мг/г. Из шприца отбирали пробу, и с этой пробой проводили испытание на фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм. Испытание на фильтруемость давало положительный результат: раствор макромолекулярного соединения поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм.

Сравнительный Пример 3

[000629] Волокна гиалуроната натрия инъекционного качества (10,4 г) со средневесовой молекулярной массой 1 МДа взвешивали в контейнере. Для гидратации волокон гиалуроната натрия добавляли водный раствор 1% гидроксида натрия в воде. Реакционную среду гомогенизировали чередованием ручного механического перемешивания и отдыха в течение 50 минут. Для замены BDDE добавляли фосфатный буфер. Фосфатный буфер готовили путем растворения 0,23 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,12 г Na_2HPO_4 , 42,5 г NaOH в воде для инъекций (EPPi), добавляемой в количестве, достаточном для получения 5 л буферного раствора. Реакционную среду, содержащую 2,6 г волокон гиалуроната натрия, 13,9 г гидроксида натрия и 0,11 г буфера, снова гомогенизировали путем механического ручного перемешивания, а затем помещали на водяную баню, предварительно термостатированную при 9°C, на 3 часа.

[000630] В конце этих 3 часов перемешивания выполняли нейтрализацию реакционной среды добавлением 1N HCl и фосфатного буфера при механическом перемешивании. Полученный гель затем подвергали диализу против фосфатного буфера до достижения концентрации гиалуроновой кислоты 27,5 мг/г. После механической гомогенизации и удаления пузырьков полученный гель, $\tan \Delta$ которого при 1 Гц составлял 1,59, поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм; его распределяли по стеклянным шприцам объемом 1 мл и подвергали стерилизации паром при температуре 127°C с F0 50 минут. После такой термообработки шприцы содержали раствор макромолекулярного соединения. Из шприца отбирали пробу, и с этой пробой проводили испытание на фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм. Испытание

на фильтруемость давало положительный результат: раствор макромолекулярного соединения поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм.

Свойства композиций согласно настоящему изобретению

[000631] Определенные реологические свойства композиций согласно настоящему изобретению приведены в Таблице 1 ниже.

	Пример 1	Пример 2	Сравнительный Пример 3
Полисахарид	Гиалуроновая кислота	Гиалуроновая кислота	Гиалуроновая кислота
G' (Па) на частоте 1 Гц раствора	86	68	44
Tan Δ на частоте 1 Гц раствора	1,00	1,16	2,07
Фильтруемость на мембране с пористостью 0,22 мкм при 20 мг/г	ДА	ДА	ДА

Таблица 1

[000632] Композиции согласно настоящему изобретению фильтруются на мембране с пористостью 0,22 мкм и имеют Tan Δ, больший или равный 1,00.

Гидродинамические характеристики композиций согласно настоящему изобретению в сравнении со сравнительной композицией 3

[000633] Композиции подвергали анализу методом пространственно-эксклюзионной хроматографии, чтобы определить коэффициенты соотношения Марка-Хаувинка, которое записывается следующим образом:

$$[\eta]=K \cdot M^a$$

[η] - характеристическая вязкость.

M - вискозиметрическая средняя молярная масса.

Эта линейная зависимость позволяет легко определить значения коэффициентов a и K.

Если представить $\log([\eta])$ как функцию от $\log(M)$, то получим линию с наклоном a и начальным значением на оси ординат $\log(K)$.

[000634] На Фигуре 1 для каждой из композиций построена кривая зависимости $\log(\text{характеристической вязкости-дл/г})$ от $\log(\text{молекулярной массы-Да})$ и рассчитана линейная корреляция.

[000635] Измеренные и рассчитанные значения приведены в Таблице 2 ниже.

Испытанный гель	Кривые	Уравнение линейной регрессии	Коэффициент корреляции	Коэффициент "а" соотношения Марка-Хаувинка	$[\eta]$ Характеристическая вязкость для молекулярной массы=1000 кДа
Пример 1	○	$y=0,564x-2,238$	$R^2 = 0,9941$	$a=0,56$	14,1 дл/г
Пример 2	+	$y=0,567x-2,244$	$R^2 = 0,9947$	$a=0,57$	14,5 дл/г
Сравнительный Пример 3	□	$y=0,615x-2,445$	$R^2 = 0,9938$	$a=0,62$	17,8 дл/г

Таблица 2

[000636] Наблюдается, что гиалуроновые кислоты в композициях согласно настоящему изобретению имеют характеристическую вязкость и коэффициент Марка-Хаувинка, аналогичные таковым у гиалуроновой кислоты из композиции в сравнительном примере 3, и, следовательно, они больше не являются поперечно-сшитыми.

Тем не менее, они демонстрируют значительно отличающиеся значения G' и $\tan \Delta$, которые подходят для вышеупомянутых применений.

Пример 4

[000637] Волокна гиалуроната натрия инъекционного качества (12,5 г) со средневесовой молекулярной массой 1 МДа взвешивали в контейнере. Для гидратации волокон гиалуроната натрия добавляли водный раствор 1% гидроксида натрия в воде. Реакционную среду гомогенизировали путем чередования механического ручного перемешивания и отдыха в течение 50 минут. Добавляли 0,56 г BDDE. Реакционную среду, содержащую 12,5 г волокон гиалуроната натрия, 74,4 г гидроксида натрия и 0,56 г BDDE, снова гомогенизировали путем механического ручного перемешивания, затем помещали на водяную баню, предварительно термостатированную при 8°C, на 3 часа.

[000638] В конце поперечного сшивания выполняли нейтрализацию реакционной среды добавлением 1N HCl и фосфатного буфера при механическом перемешивании. Фосфатный буфер готовили путем растворения 5,40 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 67,60 г Na_2HPO_4 , 240 г NaOH и 4200 г маннитола в воде для инъекций (EPPi), добавляемой в количестве, достаточном для получения 120 л буферного раствора. Полученный гель затем подвергали диализу против этого фосфатного буфера, содержащего 35 г/л маннитола, до достижения концентрации гиалуроновой кислоты 27,5 мг/г.

[000639] Полученный таким образом гель не поддавался фильтрации на мембране с пористостью 0,22 мкм.

[000640] Гель, $\tan \Delta$ которого на частоте 1 Гц составлял 0,70, затем разделяли на аликвоты.

[000641] Первую аликвоту 10,0 г геля подкисляли 350 мкл 1N HCl для получения pH, равного 3. Его подвергали деградации в течение 32 часов при 50°C. Затем этот гель нейтрализовали с помощью 1N NaOH до pH, равного 7,3. Измеряли его реологические свойства.

[000642] Вторую аликвоту геля подвергали воздействию облучения, испускаемого УФ-лампой с длиной волны 370 нм и мощностью 310 Вт, в течение 397 часов. После завершения воздействия измеряли реологические свойства полученного геля.

[000643] Третью аликвоту 10,0 г геля термостатировали в шприце при температуре 37°C. Второй шприц, содержащий 100 мкл раствора гиалуронидазы крепостью 1750 единиц, термостатировали при температуре 37°C. Гель смешивали с гиалуронидазой путем соединения двух шприцов через двойной люэровский коннектор, затем гомогенизировали путем перемещения вперед и назад из шприца в шприц в течение 30 секунд. Затем смесь помещали на 45 минут в температуру 37°C. По окончании этой ферментативной деградации деградацию останавливали погружением на 4 минуты в ванну при температуре 100°C, затем снова доводили до 25°C с помощью ледяной бани и измеряли ее реологические свойства.

[000644] Все результаты реологических измерений сведены в Таблицу 3 ниже.

Способ деградации	Кислотная деградация	УФ деградация	Ферментативная деградация
G' (Па) на частоте 1 Гц раствора	30	39	28
Tan Δ на частоте 1 Гц раствора	1,61	1,44	1,51

Таблица 3

[000645] Обнаружено, что независимо от применяемого способа деградации, Tan Δ (Tn δ) на частоте 1 Гц для полученных композиций уверенно превышает 1,00 (Tan Δ (Tn δ) > 1,00).

[000646] Различные аликвоты, полученные с помощью различных способов деградации, все поддавались фильтрации на мембранах с пористостью 0,22 мкм.

Пример 5

[000647] Композицию согласно настоящему изобретению получали способом, аналогичным таковому, описанному в Примере 4, вплоть до поперечного сшивания. В конце поперечного сшивания выполняли нейтрализацию реакционной среды добавлением 1N HCl и фосфатного буфера при механическом перемешивании. Фосфатный буфер готовили путем растворения 0,23 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,12 г Na_2HPO_4 , 42,5 г NaOH в воде для инъекций (ЕРРІ), добавляемой в количестве, достаточном для получения 5 л буферного раствора. Полученный гель затем подвергали диализу против фосфатного буфера до достижения концентрации гиалуроновой кислоты 20,0 мг/г.

[000648] Полученный таким образом гель не поддавался фильтрации на мембране с

пористостью 0,22 мкм.

[000649] Гель, $\tan \Delta$ которого на частоте 1 Гц составлял 0,79, затем разделяли на аликвоты.

[000650] Первую аликвоту 10,0 г геля помещали в контакт с раствором, содержащим 37,5 мкл водного раствора гептагидрата сульфата железа с концентрацией 15 мг/г и 75 мкл воды, насыщенной кислородом до 30% по объему, и гомогенизировали путем 60 циклов шприц/шприц с целью достижения радикальной деградации в соответствии с реакцией Фентона. Спустя 4 часа 20 минут контакта гель очищали с помощью диализа против фосфатного буфера. По окончании двух диализных ванн общей продолжительностью 41 час 30 минут измеряли его реологические свойства.

[000651] Первую аликвоту 10,0 г геля подкисляли 250 мкл 1N HCl для получения pH, равного 3. Его подвергали деградации в течение 14 часов 19 минут при 50°C. Затем этот гель нейтрализовали с помощью 1N NaOH до pH, равного 7,3. Измеряли его реологические свойства.

[000652] Третью аликвоту 10,0 г геля термостатировали в шприце при температуре 37°C. Второй шприц, содержащий 50 мкл раствора гиалуронидазы крепостью 1750 единиц, термостатировали при температуре 37°C. Гель смешивали с гиалуронидазой путем соединения двух шприцов через двойной люэровский коннектор, затем гомогенизировали путем перемещения вперед и назад из шприца в шприц в течение 30 секунд. Затем смесь помещали на 25 минут в температуру 37°C. По окончании этой ферментативной деградации деградацию останавливали погружением на 4 минуты в ванну при температуре 100°C, затем снова доводили до 25°C с помощью ледяной бани и измеряли ее реологические свойства.

[000653] Все результаты реологических измерений сведены в Таблицу 4 ниже.

Способ деградации	Радикальная деградация	Кислотная деградация	Ферментативная деградация
G' (Па) на частоте 1 Гц раствора	28	31	27
$\tan \Delta$ на частоте 1 Гц раствора	1,10	1,19	1,30

Таблица 4

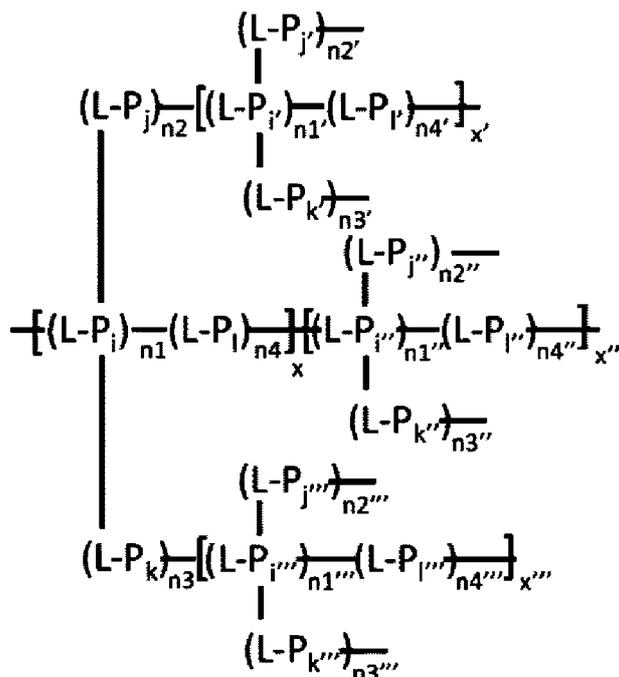
[000654] Обнаружено, что вне зависимости от применяемого способа деградации, $\tan \Delta$ ($Tn \delta$) на частоте 1 Гц для полученных композиций уверенно превышает 1,00 ($\tan \Delta$ ($Tn \delta$) > 1,00).

[000655] Различные аликвоты, полученные с помощью различных способов деградации, все поддавались фильтрации на мембранах с пористостью 0,22 мкм.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в виде водного раствора, фильтруемая на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащая по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L.

2. Композиция по пункту 1, отличающаяся тем, что макромолекулярное соединение имеет общую формулу I:



Формула I

в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

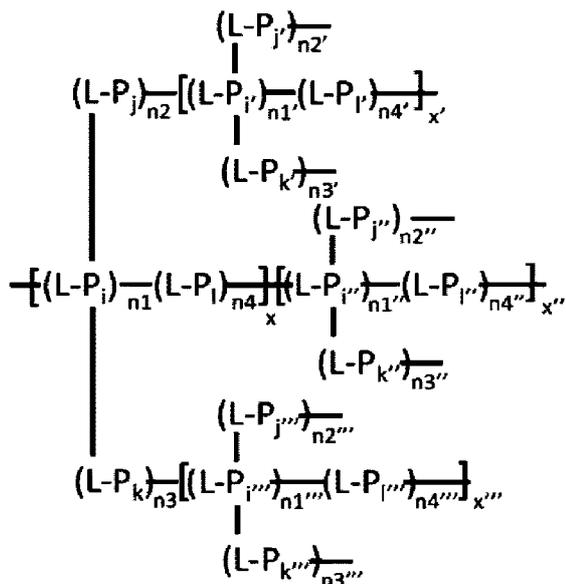
- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

3. Композиция по пункту 1, отличающаяся тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности полисахаридов, выбираемых из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

4. Макромолекулярное соединение общей формулы I:



Формула I

в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

5. Способ получения композиции по пункту 1, содержащий по меньшей мере следующие стадии:

- берут по меньшей мере один полисахарид,
- берут по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент,
- выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента,
- получают поперечно-сшитый полисахарид,
- выполняют одну или более стадий разрыва гликозидных связей,
- получают раствор макромолекулярного соединения,
- фильтруют раствор макромолекулярного соединения на мембране с пористостью 0,22 мкм.

6. Способ по пункту 5, отличающийся тем, что поперечно-сшивающий агент выбирают из группы, состоящей из бисэпоксидов, триметафосфатов, диаминов,

диалкоксиаминов и дигидразидов.

7. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством химической обработки.

8. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством термообработки.

9. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки облучением.

10. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством ферментативной обработки.

11. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки высоким давлением.

12. Композиция по любому из пунктов с 1 по 3, отличающаяся тем, что $\tan \Delta$ ($T_n \delta$) $\geq 1,00$ на частоте 1 Гц.

13. Препарат, содержащий по меньшей мере одну композицию по любому из пунктов с 1 по 3. Препарат по пункту 13, отличающийся тем, что он дополнительно содержит по меньшей мере один активный ингредиент.

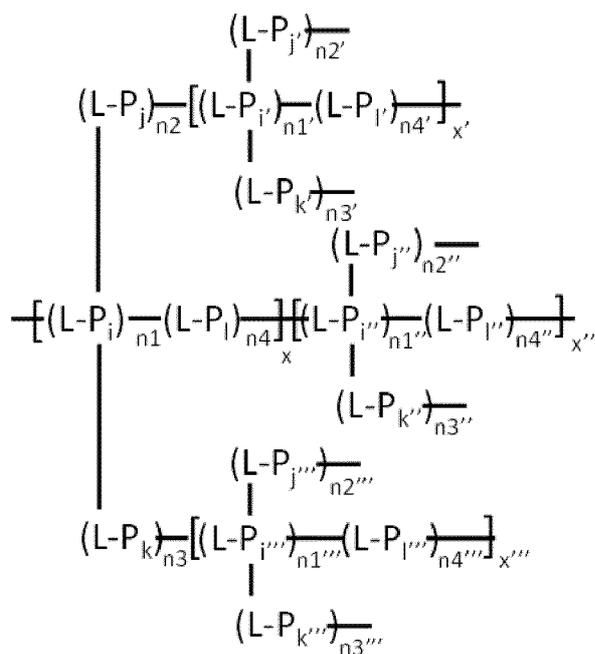
14. Препарат по пункту 13, отличающийся тем, что активный ингредиент выбирают из группы, состоящей из местных анестетиков, антиоксидантов, противовоспалительных средств, витаминов, аминокислот, сосудосуживающих средств, сосудорасширяющих средств, антигеморрагических средств или гемостатических средств, антимикробных средств, гликозидов и их производных, увлажняющих средств или регенераторов тканей, отдельно или в смеси.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ (СТ.34 РСТ)

1. Препарат, содержащий композицию в виде водного раствора, фильтруемую на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащую по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L, отличающийся тем, что концентрация макромолекулярного соединения составляет от 2 мг/г до 200 мг/г относительно общей массы упомянутого препарата.

2. Препарат по пункту 1, отличающийся тем, что макромолекулярное соединение



выбирают из соединений общей формулы I:

Формула I

в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

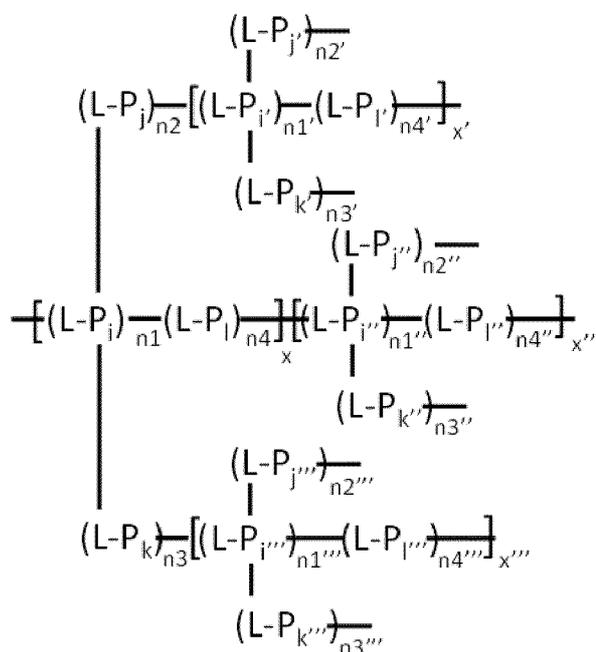
- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

3. Препарат по пункту 1, отличающийся тем, что макромолекулярное соединение состоит из последовательности полисахаридов, выбираемых из группы, состоящей из

гиалуроновой кислоты, кератана, гепарина, целлюлозы, производных целлюлозы, альгиновой кислоты, ксантана, каррагинана, хитозана, хондроитина, гепарозана и их биологически приемлемых солей, отдельно или в смеси.

4. Макромолекулярное соединение общей формулы I:



Формула I

в которой:

- P_i, P_{i'}, P_{i''}, P_{i'''}, P_j, P_{j'}, P_{j''}, P_{j'''}, P_k, P_{k'}, P_{k''}, P_{k'''}, P_l, P_{l'}, P_{l''} и P_{l'''} - это идентичные или различные полисахариды,

- n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} - это целые числа от 0 до 2000, причем по меньшей мере одно из n₁, n_{1'}, n_{1''}, n_{1'''}, n₂, n_{2'}, n_{2''}, n_{2'''}, n₃, n_{3'}, n_{3''}, n_{3'''}, n₄, n_{4'}, n_{4''} и n_{4'''} больше или равно 2,

- x, x', x'' и x''' - это целые числа, которые больше или равны 0,

- L - это двухвалентный радикал, образующийся в результате реакции между поперечно-сшивающим агентом и двумя реакционными функциональными группами, причем каждая реакционная функциональная группа переносится двумя различными полисахаридными цепочками,

- последовательности полисахаридов не образуют циклических структур.

5. Способ получения композиции в виде водного раствора, фильтруемой на мембране с пористостью 0,22 мкм, содержащей по меньшей мере одно макромолекулярное соединение, состоящее из последовательностей идентичных или различных полисахаридов, связанных между собой двухвалентным радикалом L, содержащий по меньшей мере следующие стадии:

берут по меньшей мере один полисахарид,

берут по меньшей мере один поперечно-сшивающий агент,

выполняют одну или более стадий поперечного сшивания в присутствии

упомянутого полисахарида и упомянутого поперечно-сшивающего агента и выполняют стадию разбавления поперечно-сшитого полисахарида для получения концентрации поперечно-сшитого полисахарида от 2 мг/г до 200 мг/г относительно общей массы упомянутых композиций,

получают поперечно-сшитый полисахарид,
выполняют одну или более стадий разрыва гликозидных связей,
получают раствор макромолекулярного соединения,
фильтруют раствор макромолекулярного соединения на мембране с пористостью 0,22 мкм.

6. Способ по пункту 5, отличающийся тем, что поперечно-сшивающий агент выбирают из группы, состоящей из бисэпоксидов, триметафосфатов, диаминов, диалкоксияминов и дигидразидов.

7. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством химической обработки.

8. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством термообработки.

9. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки облучением.

10. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством ферментативной обработки.

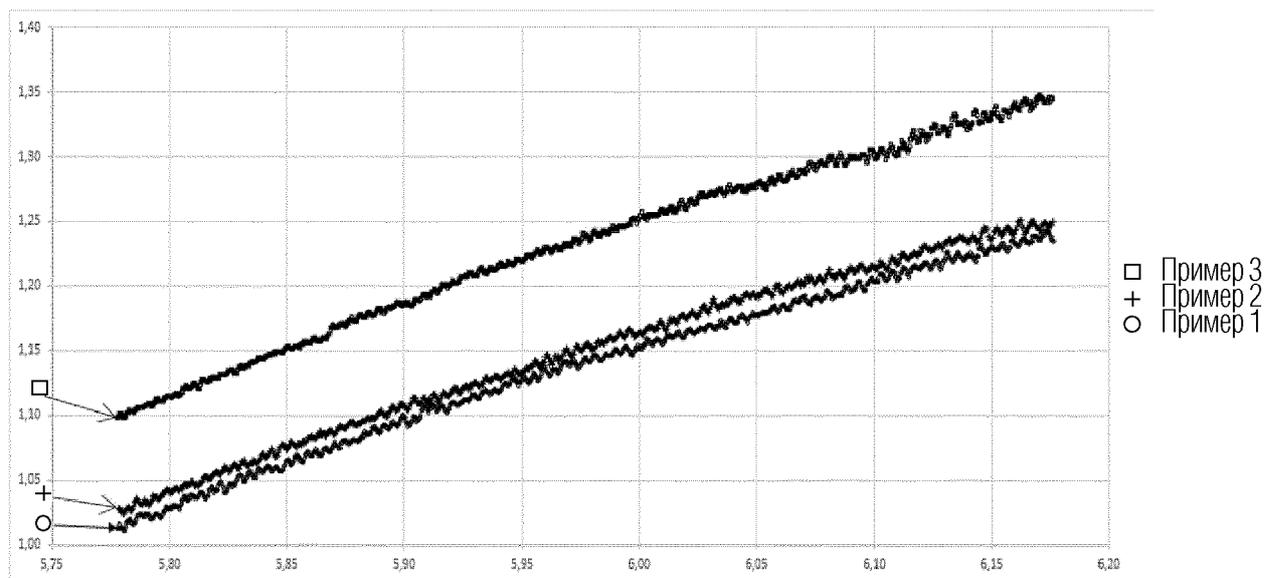
11. Способ по любому из пунктов 5 и 6, отличающийся тем, что стадию е) разрыва гликозидных связей выполняют посредством обработки высоким давлением.

12. Композиция, получаемая способом по любому из пунктов с 5 по 11, отличающаяся тем, что $\tan \Delta (Tn \delta) \geq 1,00$ на частоте 1 Гц.

13. Препарат по любому из пунктов с 1 по 3, отличающийся тем, что он дополнительно содержит по меньшей мере один активный ингредиент.

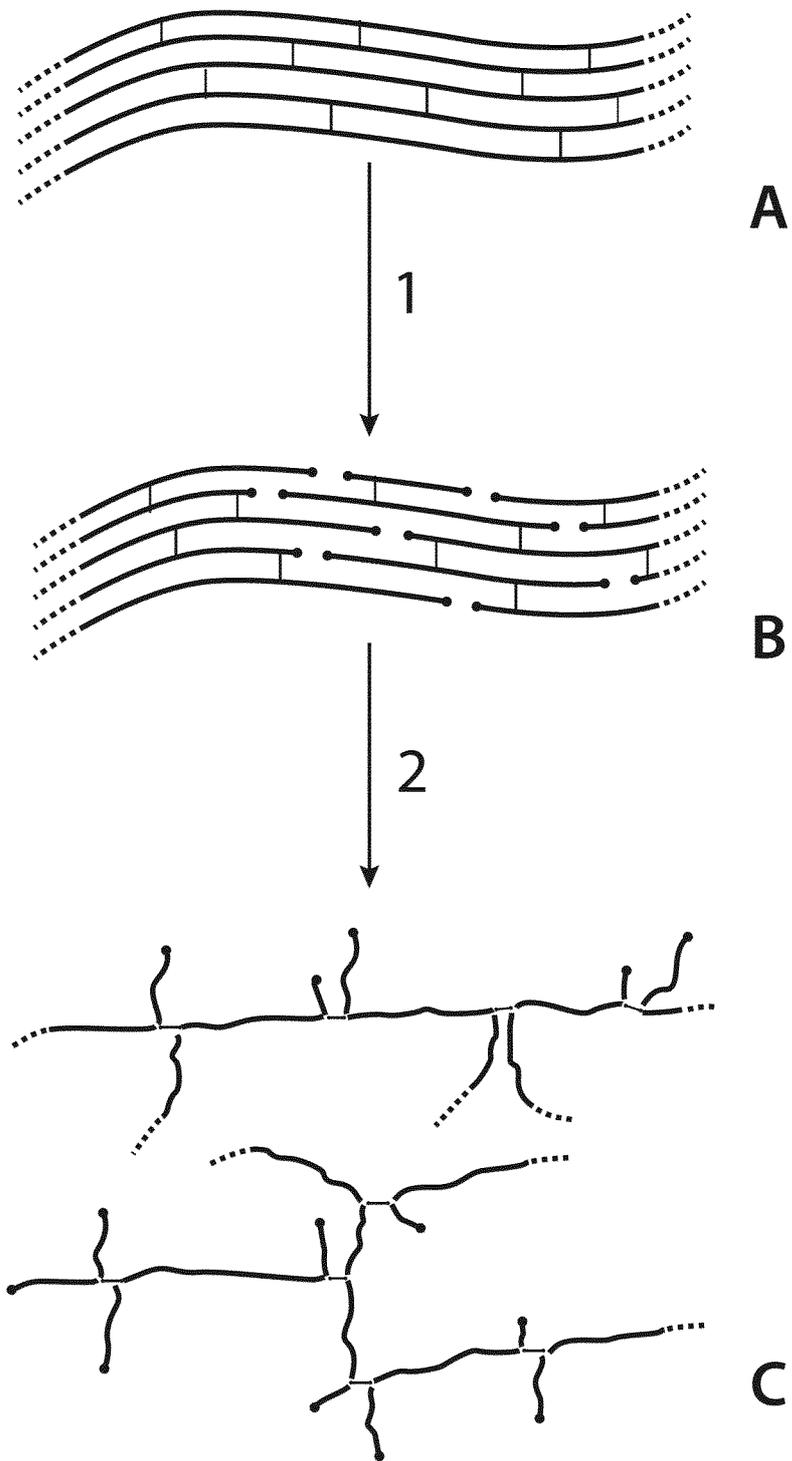
14. Препарат по пункту 13, отличающийся тем, что активный ингредиент выбирают из группы, состоящей из местных анестетиков, антиоксидантов, противовоспалительных средств, витаминов, аминокислот, сосудосуживающих средств, сосудорасширяющих средств, антигеморрагических средств или гемостатических средств, антимикробных средств, гликозидов и их производных, увлажняющих средств или регенераторов тканей, отдельно или в смеси.

По доверенности



ФИГ. 1

2/2



ФИГ. 2