



(51) МПК

*A61K 8/04* (2006.01)*A61K 8/73* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)*A61K 31/715* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010125705/15, 26.11.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.11.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

30.11.2007 US 60/991,524

25.11.2008 US 12/323,251

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2012 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 20.01.2013 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 9704012 A1, 06.02.1997. EP 1247522 A1,  
09.10.2002. WO 2007136738 A2, 29.11.2007. US  
2005186261 A1, 25.08.2005. EP 627912 A1,  
14.12.1994. RU 2177785 C2, 10.01.2002.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.06.2010(86) Заявка РСТ:  
US 2008/084841 (26.11.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/073508 (11.06.2009)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО  
"Ляпунов и партнеры", Ю.В.Кузнецовой,  
рег.№ 1003

(72) Автор(ы):

ТЕЗЕЛ Ахмет (US),

РОБИНСОН Майкл Р. (US)

(73) Патентообладатель(и):

Аллерган, Инк. (US)

(54) ГЕЛЕВЫЕ ПОЛИСАХАРИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ  
ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой биологически совместимую полисахаридную гелевую композицию, обладающую свойствами замедленного высвобождения, включающую триамцинолона ацетонид, привитый к

гиалуроновой кислоте путем ковалентного связывания триамцинолона ацетонида и гиалуроновой кислоты. Изобретение обеспечивает контролируемое высвобождение активного ингредиента, представляющего собой триамцинолон ацетонид. 3 н. и 16 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 472 487** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

**A61K 8/04** (2006.01)

**A61K 8/73** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61K 31/715** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010125705/15, 26.11.2008**

(24) Effective date for property rights:  
**26.11.2008**

Priority:

(30) Convention priority:

**30.11.2007 US 60/991,524**

**25.11.2008 US 12/323,251**

(43) Application published: **10.01.2012 Bull. 1**

(45) Date of publication: **20.01.2013 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **30.06.2010**

(86) PCT application:

**US 2008/084841 (26.11.2008)**

(87) PCT publication:

**WO 2009/073508 (11.06.2009)**

Mail address:

**191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i  
partnery", Ju.V.Kuznetsovoj, reg.№ 1003**

(72) Inventor(s):

**TEZEL Akhmet (US),**

**ROBINSON Majkl R. (US)**

(73) Proprietor(s):

**Allergan, Ink. (US)**

## (54) GEL POLYSACCHARIDE COMPOSITIONS AND METHODS FOR PROLONGED DRUG DELIVERY

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceutical industry and represents a biologically compatible polysaccharide gel composition possessing the properties of prolonged release and containing triamcinolone acetonide engrafted to hyaluronic acid

by covalent binding of triamcinolone acetonide and hyaluronic acid.

EFFECT: invention provides controlled release of the active ingredient representing triamcinolone acetonide.

19 cl

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №60/991524, поданной 30 Ноября 2007 года, и заявки на патент США №12/323251, поданной 25 Ноября 2008 года, не являющейся предварительной, в полном объеме и  
5 включает их посредством ссылки.

Область изобретения

Раскрываются биологически совместимые гелевые полисахаридные композиции, обладающие свойствами замедленного высвобождения, пригодные для косметических  
10 и медицинских целей, а также продукты и способы, относящиеся к применению и получению таковых.

Предпосылки создания изобретения

Полисахариды представляют собой относительно сложные углеводы. Они представляют собой полимеры, выполненные из множества моносахаридов,  
15 объединенных гликозидными связями. Поэтому они являются большими, часто разветвленными макромолекулами. Полисахаридные наполнители, особенно наполнители, содержащие гиалуроновую кислоту, находят применение в косметологии и медицине. Подобные наполнители используются, например, при  
20 наращивании мягких тканей.

Накапливаясь во внеклеточном матриксе, гиалуроновая кислота действует как заполняющая пространство, стабилизирующая структуру и защищающая клетку молекула с уникальными эластичными физическими свойствами и превосходной биологически совместимостью. Матрицы из гиалуроновой кислоты являются  
25 чрезвычайно вязкоэластичными, в то же время они сохраняют высокий уровень гидратации. Существует строгая зависимость между содержанием воды в коже и уровнем содержания гиалуроновой кислоты в тканях кожного покрова. Старение кожи сопровождается серьезными изменениями содержания гиалуроновой кислоты и метаболизма. Вследствие таких изменений наблюдается существенное ухудшение  
30 механических свойств кожи. Существует зависимость между молодостью кожи и наличием крепкого каркаса гиалуроновой кислоты во внутриклеточном матриксе.

Гиалуроновая кислота (называемая также гиалуроновая кислота или гиалуронат) представляет собой несulfурированный гликозаминогликан и присутствует в большом  
35 количестве в соединительных, эпителиальных и нервных тканях. Она является главным компонентом внеклеточного матрикса и принимает существенное участие в клеточной пролиферации и миграции, а также может быть вовлечена в процесс развития некоторых злокачественных опухолей. В теле человека массой около 70 кг в среднем содержится около 15 г гиалуроновой кислоты, треть из которой полностью  
40 обновляется (расщепляется и синтезируется) каждый день.

Гиалуроновая кислота содержится во многих тканях тела, таких как кожа, хрящи, а также стекловидное тело. По этой причине гиалуроновая кислота очень хорошо подходит для биомедицинских применений в отношении указанных тканей. Первый  
45 биомедицинский продукт Healon®, содержащий гиалуроновую кислоту, был разработан в 1970-1980-х годах, и одобрен для применения в хирургии глаза (например, при трансплантировании роговицы, хирургии катаракты и глаукомы, а также операциях по лечению отслоения сетчатки).

Гиалуроновая кислота также используется для лечения остеоартрита коленей. Подобное лечение, называемое вискозосупплементация (viscosupplementation), представляет собой курс инъекций в коленный сустав, причем полагают, что данная  
50 процедура поддерживает вязкость суставной жидкости, смазывает сустав,

обеспечивает амортизацию и обезболивающий эффект. Также было сделано предположение, что гиалуроновая кислота обладает положительными биохимическими эффектами в отношении хрящевых клеток. Однако некоторые плацебо-контролируемые исследования поставили под сомнение эффективность инъекций гиалуроновой кислоты, и гиалуроновая кислота рекомендуется в первую очередь как последняя альтернатива хирургии. Также предлагалось пероральное применение гиалуроновой кислоты. В настоящее время некоторые предварительные клинические исследования подтверждают положительный эффект перорального введения гиалуроновой кислоты при остеоартритах.

Благодаря биологической совместимости и широкой распространенности во внеклеточном матриксе тканей гиалуроновая кислота также все чаще используется в качестве материала для биологического каркаса при исследованиях тканевой инженерии. При некоторых разновидностях рака уровень содержания гиалуроновой кислоты хорошо коррелирует со злокачественностью и неблагоприятным прогнозом. Поэтому гиалуроновую кислоту часто используют в качестве опухолевого маркера в случаях рака простаты и груди. Она также может использоваться для мониторинга прогресса заболевания. Также гиалуроновая кислота может использоваться послеоперационно для улучшения заживания тканей, особенно после хирургии катаракты. Современные модели механизмов заживления ран предполагают, что большие полимеры гиалуроновой кислоты, образующиеся на ранних стадиях заживления, физически создают пространство для белых кровяных телец, которые опосредуют иммунный ответ.

Известно применение гиалуроновой кислоты или кортикостероида в терапевтических целях. Также известны составы с гиалуроновой кислотой (также называемой гиалуронан и гиалуронат натрия), используемые как для терапевтических, так и косметических применений. Гиалуроновую кислоту наиболее часто называют гиалуронан, поскольку *in vivo* она существует в полианионной, а не в протонированной кислотной форме. Патенты США №4636524; 4713448; 5009013; и 5143724 раскрывают некоторые гиалуронаны и гиалуроновые кислоты, а также способы их получения. Кроме того, известно внутрисуставное применение гиалуроновой кислоты (т.е. вискосупплементация), или противовоспалительных стероидов. См. Kopp S. et al. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction, *J Oral Maxillofac Surg* 1985 June; 43 (6): 429-35; Grecomoro G. et al., Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo; 5 (2): 137-41; Adams M., An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis, *J Rheumatol Suppl.* 1993 August; 39: 16-8, и; Jones A. et al., Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage.* 1995 December; 3 (4): 269-7.

Коммерчески доступные составы, содержащие гиалуроновую кислоту, включают Juvederm™ (Allergan), кожный наполнитель для инъекций, содержащий сшитую гиалуроновую кислоту. Известны также Orthovics® (Anika), Durolane (Smith&Nephew), Hyalgan (Sanofi), Hylastan® (Genzyme), Supartz® (Seikagaku/Smith&Nephew), Synvisc® (Genzyme), Euflexxa® (Ferring), которые используются в качестве препаратов для введения в сустав, улучшающих скольжение суставных поверхностей, с различной молекулярной массой и разной степенью сшивки гиалуроновой кислоты, при лечении боли при остеоартрите.

Были раскрыты композиции для терапевтического или косметического применения,

включающие гиалуроновую кислоту с высокой молекулярной массой, а также один или несколько активных ингредиентов. См., например, заявки на патент США №№11/039192; 11/695527; 11/742350; 10/966764; 11/354415, и 11/741366.

Некоторые кортикостероиды (такие как триамцинолон) могут обладать  
 5 противовоспалительными свойствами. Так, для лечения различных заболеваний суставов используются внутрисуставные кортикостероиды. См. Zulian F. et al., Triamcinolone acetone and hexacetone intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial, *Rheum* 2004; 43: 1288-1291 (использование  
 10 от 2 до 80 мг триамцинолона ацетонида) и, Hertzberger-ten Cate R. et al., Intra-articular steroids in pauciarticular juvenile chronic arthritis, type I, 150: 170-172, *Eur J Ped* 1991; 150: 170-172 (внутрисуставное применение 20 мг триамцинолона для лечения ювенильного артрита). Триамцинолон использовался для лечения тугоподвижности суставов (Кларк Д. и др., Влияние триамцинолона ацетонида на жесткость суставов крыс, *J*  
 15 *Bone Joint Surg Am* 1971; 53: 1409-144).

Кроме того, внутримышечные стероиды применяют для лечения острых состояний, таких как астма, до того момента, пока пациент не будет переведен на пероральное введение стероидов (Mancinelli L. et al., Intramuscular high-dose triamcinolone acetone in  
 20 the treatment of severe chronic asthma. *West J Med* November 1997: 167 (5); 322-329 (пациенту вводили ежедневно в течение трех дней до 360 мг триамцинолона). Подкожное и внутрикожное введение стероидов не является наиболее предпочтительным видом введения, поскольку может возникнуть атрофия дермы. При внутримышечном введении стероидов риск атрофии дермы может снизиться при  
 25 выполнении инъекции глубоко в ягодичные мышцы, что позволяет избежать протекания составов, содержащих стероиды, под слой дермы.

К сожалению, известные вязкие составы и составы, содержащие кортикостероиды, обладают существенными недостатками при периферийном применении. Например,  
 30 для лечения периферийного состояния могут потребоваться множественные (пять раз и более) периферийные введения гиалуроновой кислоты. Кроме того, водные составы кортикостероидов, содержащие триамцинолон, могут быстро вымываться (диффундировать и/или выводиться посредством одного или нескольких транспортных механизмов) от места периферийного введения. Быстрое вымывание  
 35 может вызывать необходимость частого повторного введения (повторного дозирования) для обеспечения эффективности лечения. Кроме того, терапевтические кортикостероиды вследствие низкой растворимости в воде, как правило, вводят в виде водной суспензии относительно крупных кристаллов (частиц) нерегулярной формы. Подобные частицы стероидов могут вызывать воспалительную реакцию при введении.  
 40 Это может происходить вследствие того, что макрофаги, присутствующие в месте введения, не смогут удалить частицы стероидов (посредством фагоцитоза), обладающие большими размерами и нерегулярной геометрией. Конечно, подобные частицы могут быть токсичными по отношению к макрофагам и приводить к смерти  
 45 клеток. Смерть макрофагов далее приводит к высвобождению противовоспалительных цитокинов, вызывающих и острое, и хроническое воспаление. Клинические примеры токсичности, вызванной частицами, включают подагрический артрит, вызванный кристаллами урата, размер которых может варьировать от 5 до 20  
 50 микрон. См., например, Helliwell P, Use of an objective measure of articular stiffness to record changes in finger joints after intra-articular injection of corticosteroid, *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 71-73 (внутрисуставное введение кортикостероидов может вызвать кристаллический синовит).

Так, известно, что при фагоцитозе кристаллов урата происходит повреждение макрофагов, что приводит к воспалению. В частности, у пациентов, для лечения артрита которых использовали медикаменты, снижающие активность макрофагов, таких как колхицин, наблюдалось существенное улучшение состояния. Другим клиническим примером отложения в суставах больших кристаллов с нерегулярной структурой, обладающих губительным действием по отношению к макрофагам, является псевдоподагра. Так, у пациентов с гиперпаратиреозом воспаление суставов вызывается отложением дигидрата пирофосфата кальция. Примером воспаления суставов, вызванного введением частиц лекарственного средства, является вызванный кристаллами синовит, где примерно у 1-2% пациентов с отложением кортикостероидов, получающих внутрисуставные инъекции Lederspan, Kenalog или других составов, развивается обострение воспаления суставов после инъекций (McCarty D. et al., *Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid esters, Arthritis and Rheumatism*, 7 (4); 359-367 (1964) (внутрисуставная инъекция кристаллов кортикостероидов может вызвать стерильное воспаление, также называемое постинъекционной воспалительной гиперемией). См. также Selvi E. et al., *Arthritis induced by corticosteroid crystals, J Rheumatology* 2004; 31:3 (развитие острого артрита, вызванного вводимыми кристаллами триамцинолона, у пациентов с остеоартритом, получавших внутрисуставные инъекции 40 мг триамцинолона гексацетонида). Частицы, находящиеся в данных составах, размер которых составляет более 10 микрон, обладающие нерегулярной морфологией, очень схожи с кристаллами урата в суставах пациентов, страдающих подагрой или псевдоподагрой.

Фармацевтическую композицию, содержащую триамцинолон, доступную под торговыми названиями Kenalog® (Bristol-Myers-Squibb, Princeton N.J.), использовали для лечения различных состояний путем внутримышечного или внутрисуставного (интрабурсальное применение) введения. Каждый миллилитр (мл) композиции Kenalog® 40 включает 40 миллиграмм (мг) триамцинолона ацетонида, хлорид натрия в качестве компонента, регулирующего тоничность раствора, 10 мг бензилового спирта в качестве консерванта, 7,5 мг (0,75%) карбоксиметилцеллюлозы натрия и 0,4 мг (0,04%) полисорбата 80 в качестве добавки, облегчающей ресуспендирование. Консервант бензиловый спирт и/или полисорбат 80 потенциально могут быть токсичными для чувствительных тканей. Так, составы кортикостероидов, содержащие консервант, вызывают слипчивый арахноидит, который возникает вследствие эпидурального введения и приводит к обострению позвоночной боли у пациентов. См., например, Hurst E.W., *Adhesive Arachnoiditis and Vascular Blockage caused by Detergents and Other Chemical Irritants: an Experimental Study. J Path. Bad*, 1955. 70:p. 167; ДеЛанд, Ф.Х., *Изучение внутриболоочечной токсичности бензилового спирта, Toxicol Appl Pharmacol*, 1973. 25 (2): 153, и DeLand F.H., *Intrathecal toxicity studies with benzyl alcohol. Med. J. Aust*, 2000. 173 (3): p.141.

Существенно то, что триамцинолона ацетонид, содержащийся в препарате Kenalog®, быстро отделяется и осаждается из оставшегося состава. Например, если Kenalog® оставить стоять на короткое время около пяти-десяти минут, наблюдается существенное отделение осадка триамцинолона ацетонида из остатка композиции. К сожалению, подобное быстрое осаждение триамцинолона также происходит и в случае других известных суспензий триамцинолона на основе солевого раствора (с консервантами и стабилизаторами или без). Действительно однородная суспензия (которую невозможно получить при использовании препарата Kenalog или других суспензий триамцинолона на основе солевого раствора) будет обладать

существенными преимуществами, обеспечивая единообразие и точность дозирования при введении суспензии. Кроме того, ресуспендирование требует использования средств, описанных выше, которые могут повредить чувствительные ткани.

Помимо этого, введение известных составов кортикостероидов, таких как триамцинолон, может также вызвать аллергическую или воспалительную реакцию, вероятно, в результате выброса или высокой скорости высвобождения триамцинолона из известных составов. Как отмечалось выше, подобная реакция также может возникнуть или обостриться вследствие большого размера и неправильной структуры нерастворимых вводимых частиц кортикостероидов.

В течение нескольких лет разрабатывались способы доставки терапевтического лекарственного средства млекопитающему, нуждающемуся в фармацевтическом лечении. Биоразлагающиеся носители являются идеально биологически совместимыми и позволяют достичь желаемого высвобождения растворенных веществ или лекарственных средств. Желаемое высвобождение растворенных веществ часто представляет собой замедленное высвобождение. Так, существует потребность в новых биологически совместимых гелевых полисахаридных композициях, обеспечивающих замедленную доставку растворенных веществ, таких как лекарственные средства, также существует потребность в составах для периферийного введения для лечения периферийных состояний, где составы не обладают нежелательными характеристиками, такими как наличие в составе токсичных консервантов или поверхностно-активных веществ и быстрое высвобождение всех активных ингредиентов, и обеспечивают более длительное пребывание активного агента в месте периферийного введения, а также включающих неиммуногенные или малоиммуногенные составы.

#### Краткое описание изобретения

Эти и другие цели достигаются с помощью композиций и способов, описанных в настоящем документе, согласно которому в широком аспекте предложены новые биологически совместимые полисахаридные гелевые композиции, а также относящиеся к ней способы достижения пролонгированной доставки целевого растворенного вещества или лекарственного средства. В соответствии с объемом и идеей настоящего раскрытия, прививание или введение целевого растворенного вещества или лекарственного средства в полисахаридную матрицу приводит к получению биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, обеспечивающей контролируемое высвобождение. Прививание, по меньшей мере, одного целевого растворенного вещества, такого как лекарственное средство, на полисахарид, такой как гиалуроновая кислота, могут осуществлять путем образования ковалентной связи по меньшей мере одного целевого растворенного вещества или лекарственного средства и полисахарида. В широком смысле, ковалентная связь между по меньшей мере одним растворенным веществом и полисахаридом может быть выполнена по одной или нескольким гидроксильным и/или карбоксильным группам, расположенным на полисахариде, таком как гиалуроновая кислота. Образующиеся ковалентные связи сильнее нековалентных взаимодействий, которые связывают лекарственное средство с гиалуроновой кислотой согласно способам предшествующего уровня техники. Сильные ковалентные связи, однако, могут быть разорваны, тем самым обеспечивается высвобождение по меньшей мере одного целевого растворенного вещества в тело пациента. Связи могут разрываться вследствие реакций разрыва ковалентных связей, например в результате гидролиза.

Образование ковалентной связи и последующий разрыв существенно улучшают желаемые характеристики высвобождения и позволяют достигать превосходного замедленного высвобождения. Для связывания с полисахаридной матрицей можно использовать любое целевое растворенное вещество, содержащее функциональные группы, подходящие для ковалентного связывания. Для образования связи можно использовать реакции кислотного-основного характера. Специалистам в данной области известны подобные реакции и условия реакции, необходимые для ковалентного связывания по меньшей мере одного целевого растворенного вещества с полисахаридом, таким как гиалуроновая кислота, обладающим функциональными группами, необходимыми для связывания.

Предпочтительная гиалуроновая кислота («ГК»), используемая в композициях согласно настоящему изобретению, обладает следующими характеристиками. Во-первых, ГК обеспечивает повышенную вязкость, но характеризуется большой скоростью сдвига, что означает, что сохраняется возможность введения ее через шприц с иглами калибра 25-30. Во-вторых, ГК является натуральным компонентом межклеточного матрикса многих тканей млекопитающих, и поэтому обеспечивает биологическую совместимость компонента, повышающего вязкость. В-третьих, ГК обладает адгезией по отношению к тканям, поэтому при введении ГК в ткани, такие как мышцы, диффузия и миграция ГК через поверхность сводится к минимуму. См., например, Cohen et al., *Biophys J.* 2003; 85: 1996-2005. Полимер, обладающий низкой адгезией, типа силикона, может мигрировать через ткани. См. Capozzi et al., *Plast Reconstr. Surg.* 1978; 62:302-3. Свойство адгезии к тканям и, следовательно, низкая миграция в тканях составов, содержащих ГК, позволяет составу дольше оставаться в месте введения. Так, составы, содержащие кортикостероиды и ГК, обладают выгодными свойствами, такими как медленное выведение из периферийной области, такой как внутрисуставная (например, при лечении артрита дуготростчатого сустава). Кроме того, составы, содержащие ботулотоксин и ГК, обладают преимуществами, такими как медленное выведение из периферийной области (например, малая круговая мышца при лечении гемифациального спазма). Поэтому использование ГК в составах может снизить количество лекарственного средства или биологическое воздействие на окружающие или прилегающие ткани, причем уменьшаются побочные эффекты (по отношению к введению ботулотоксина в оба глаза), такие как блефароптоз или нарушение зрения.

В-третьих, для достижения высвобождения лекарственного средства из носителя или активного ингредиента (т.е. кристаллов стероидов) требуется контакт с водой при растворении. Предпочтительная используемая ГК обеспечивает его благодаря гидратации (абсорбированию воды).

В-четвертых, используемая ГК представляет собой полимер, который можно сшивать с различной степенью сшивки, тем самым позволяя изменять характеристики, такие как скорость миграции ГК из периферийной области введения, скорость диффузии активного ингредиента и выведение носителя ГК.

Одним из лекарственных средств, которое может быть связано ковалентно с полисахаридами, такими как гиалуроновая кислота, и которое может быть доставлено пациенту в виде биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, является триамцинолона ацетонид. В одном из воплощений частицы триамцинолона настоящей гелевой композиции по существу однородно суспендированы с компонентом, улучшающим вязкость, представляющим собой гиалуроновую кислоту или полимерный гиалуронат.

Настоящее изобретение также относится к способам получения биологически совместимых гелевых полисахаридных композиций путем введения по меньшей мере одного целевого растворенного вещества, такого как лекарственное средство, в пористую структуру полисахаридных гелей. Подобное введение является другим возможным способом связывания лекарственного средства, предназначенного для введения, с полисахаридом, таким как гиалуроновая кислота, которая в соответствии с настоящим изобретением может быть сшита или не сшита.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения заболеваний путем введения терапевтически эффективного количества биосовместимой композиции, описанной здесь. Множество состояний, которые можно лечить с помощью настоящих способов, включают, без ограничения, офтальмологические состояния, остеоартриты, радикулопатию, спондилит и спондилез. Композиции согласно настоящему изобретению можно вводить пациенту, например, в периферийную область.

Скорость высвобождения по меньшей мере одного растворенного вещества, такого как триамцинолона ацетонид, можно контролировать, согласно одному воплощению, путем регулирования пористости полисахаридной матрицы. Стадия регулирования включает, не ограничиваясь указанным, варьирование концентрации полисахарида, степени сшивки, молекулярно-массового распределения или агента сшивания. Можно регулировать каждый параметр либо комбинацию параметров. Также можно изменять условия реакции, влияющие на пористость матрицы полисахарида во время сшивания, благодаря чему достигается варьруемая или требуемая степень высвобождения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим новый биологически совместимый полисахаридный гелевый состав с фармацевтическим носителем.

Преимущества и особенности композиций и способов согласно настоящему изобретению более подробно изложены в подробном описании и формуле изобретения, приведенных ниже.

Подробное описание изобретения

Одно из воплощений настоящего изобретения относится к способу получения биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, обладающей замедленным высвобождением, включающему прививание по меньшей мере одного целевого растворенного вещества к полисахариду. Ковалентная связь представляет собой химическую связь, характеризующуюся распределением пары электронов между атомами, либо между атомами и другой ковалентной связью. Кратко, стабильность притяжения-отталкивания, которое формируется между атомами, когда они совместно обладают электронами, известно как ковалентное связывание.

Ковалентная связь включает множество видов взаимодействий, включая  $\sigma$ -связывание,  $\pi$ -связывание, связь металл-металл, агостические взаимодействия, а также трехцентровую двухэлектронную связь. Термин "Ковалентная связь" впервые был введен в 1939 г. Префикс ко- означает совместный, обладающий совместным действием, разделение с меньшей степенью и т.д, таким образом термин «ковалентная связь» по существу означает то, что «валентность» распределяется между атомами, как это обсуждается в теории валентных связей. В молекуле  $H_2$  атомы водорода совместно обладают двумя электронами через ковалентную связь. Наибольшая ковалентность достигается между атомами с одинаковой электроотрицательностью. Так, ковалентная связь не подразумевает наличия двух атомов одного и того же

химического элемента, они должны быть лишь сравнимы по электроотрицательности. Поскольку ковалентная связь предполагает совместное обладание двумя электронами, она обязательно является делокализованной. Кроме того, в отличие от электростатического взаимодействия, («ионная связь»), сила ковалентной связи

зависит от углового взаимодействия между атомами в многоатомных молекулах. Прививание согласно настоящему изобретению достигается путем ковалентного связывания. Целевые растворенные вещества можно привить к полисахаридной сетке путем взаимодействий с образованием подобных связей. Они могут основываться на кислотно-основных взаимодействиях, и вовлекать функциональные группы, такие как гидроксильные и карбоксильные группы. Возможные связи включают гидроксильные и/или карбоксильные группы полисахарида (например, дисахариды гиалуроновой кислоты). Разрыв подобных связей в одном воплощении успешно приводит к контролируемому и замедленному высвобождению по меньшей мере одного целевого растворенного вещества.

Полисахарид, такой как гиалуроновая кислота, представляет собой полимер и содержит гидроксильные и карбоксильные функциональные группы, которые можно использовать для подобного связывания. Ковалентное связывание по меньшей мере одного целевого растворенного вещества или лекарственного средства можно выполнить, например, путем кислотно-основной реакции данных групп и предполагаемых функциональных групп по меньшей мере одного целевого растворенного вещества, такого как триамцинолона ацетонид.

Одним примером возможной реакции, используемой для образования ковалентной связи, является конденсация. Реакция конденсации представляет собой химическую реакцию объединения двух молекул или остатков (функциональных групп), приводящую к объединению с образованием единой молекулы и высвобождением малой молекулы. Если такой малой молекулой является вода, такая реакция называется реакцией дегидратации; другими возможными вариантами малой молекулы являются хлорид водорода, метанол или уксусная кислота. Если происходит реакция двух отдельных молекул, конденсация называется межмолекулярной. Простым примером является конденсация двух аминокислот с образованием пептидной связи, характерной для белков. Данный пример реакции является обратным гидролизу, во время которого происходит расщепление химической единицы на две части под действием полярной молекулы воды, которая сама, в свою очередь, расщепляется на ион водорода и гидроксил. Если происходит объединение атомов или групп в одной и той же молекуле, конденсация называется внутримолекулярной, и во многих случаях приводит к образованию кольца. Примером является конденсация Дикмана, в которой две эфирных группы одной и той же молекулы диэфира взаимодействуют друг с другом с выделением малой молекулы спирта и образованием продукта β-кетозефира.

В химии полимеров имеет место последовательность реакций конденсации, где мономеры или мономерные цепи присоединяются друг к другу с образованием более длинной цепи. Данная реакция также называется «конденсационной полимеризацией» или «ступенчатой полимеризацией». Она протекает либо как гомополимеризация А-В мономера либо как полимеризация двух сомономеров А-А и В-В. Обычно при конденсации происходит выделение малой молекулы, в отличие от полиприсоединения, где выделения малой молекулы не происходит. Для достижения высокой молекулярной массы, в соответствии с уравнением Каротера, требуется высокая степень конверсии. В целом, образование конденсационных полимеров

протекает медленней, чем полимеров присоединения, и часто требует нагрева. Как привило, они имеют меньшую молекулярную массу. В реакции рано расходуются мономеры, концевые функциональные группы остаются активными и короткие цепи объединяются в более длинные. Бифункциональные мономеры приводят к  
 5 образованию линейных цепей (и поэтому к образованию термопластичных полимеров), однако если количество функциональных групп в мономере превосходит два, продукт является термоотверждающимся полимером.

Использование реакций, таких как конденсация и ковалентное связывание по  
 10 меньшей мере одного целевого растворенного вещества, такого как триамцинолона ацетонид с полисахаридом, таким как гиалуроновая кислота, входит в объем и идею настоящего изобретения. Триамцинолона ацетонид представляет собой синтетический глюкокортикоидный кортикостероид с противовоспалительным действием и имеет химическое название 9-фтор-11,21-дигидрокси-16,17-  
 15 [метилэтилденебис(окси)прегна-1,4-диен-3,20-дион]. Обычно его вводят в стекловидное тело, офтальмологические показания к применению триамцинолона ацетонида включают симпатическую офтальмию, височный артериит, увеит, а также воспалительные офтальмологические состояния, невосприимчивые к местному  
 20 воздействию кортикостероидов. Подобные воспалительные состояния могут привести к потере зрения.

В качестве по меньшей мере одного растворенного целевого вещества можно также использовать другие кортикостероиды. Примеры используемых кортикостероидов  
 25 включают, без ограничения, кортизон, преднизалон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, фторометолон, дексаметозон, медризон, лотепреднол, их производные и смеси. Используемый здесь термин «производное» относится к любому веществу, подобному по структуре исходному веществу, с которым идентифицируют производное, то есть обладающему такой же функциональностью или активностью,  
 30 например, терапевтической эффективностью, как и вещество, вместо которого его используют.

По меньшей мере одно целевое растворенное вещество может быть ковалентно связано с полисахаридом, таким как гиалуроновая кислота или гиалуронат, как уже отмечалось. Также в объем настоящего изобретения включается использование  
 35 других полисахаридов, обладающих функциональными группами, необходимыми для ковалентного связывания, по меньшей мере, одного целевого растворенного вещества, такого как лекарственное средство. Они включают, без ограничений: декстрана сульфат, хондроитина сульфат, дермантана сульфат, хитозан, кератина сульфат,  
 40 гепарин, гепарина сульфат и альгинат.

Применяемые полисахариды, такие как гиалуронат, могут быть сшитыми или несшитыми. Сшивание можно выполнить с различной степенью сшивки, тем самым обеспечивая изменение характеристик, таких как скорость миграции ГК в случае  
 45 введения в периферийную область, скорость диффузии активного ингредиента, и выведение носителя ГК. Большая степень сшивки гиалуроновой кислоты обеспечивает более длительное пребывание в выбранной области. Кроме того, хотя предпочтительным полимерным гиалуронатом в триамцинолона ацетониде (Trivaris®) является несшитый гиалуронат (благодаря чему при приложении силы к поршню  
 50 шприца при введении Trivaris® через иглу калира 27-33 достигается высокая скорость сдвига, и следовательно, достаточно легкое введение), в качестве гиалуроната можно использовать поперечно-сшитый гиалуронат (с образованием истинного гидрогеля) с существенно более низкой вязкостью (т.е. с вязкостью примерно 5,000 cps при

скорости сдвига около 0,1/с и при 25°C). Подобный сшитый гиалуронат может обладать таким же или подобным Trivaris® свойством прекрасного суспендирования кортикостероидов, а также обладать дополнительным преимуществом, заключающимся в более длительном пребывании (т.е. меньшей скорости биodeградации) гиалуроната в периферической области, результатом чего является увеличение продолжительности номинальной иммунногенности подобных составов, содержащих сшитые гиалуронаты, в периферической области, вследствие более длительного удерживания в периферической области частиц кортикостероидов в полимерной матрице сшитого гиалуроната. Сшитые и несшитые гиалуронаны можно также смешивать в любых соотношениях в целях оптимизации возможности введения с помощью шприца, причем замедляется биodeградация и улучшается свойство длительного удержания в воспаленных тканях, например при лечении остеоартрита. Кроме того, помимо сшитого гиалуроната, можно использовать другие сшитые полимеры, такие как, например, поликарбофил.

Благодаря связыванию с гиалуроновой кислотой можно обеспечить замедленное высвобождение по меньшей мере одного целевого растворенного вещества. ГК может окружать по меньшей мере одно целевое растворенное вещество, включенное в ее матрицу. Как описано в настоящем документе, новое ковалентное связывание по меньшей мере одного целевого растворенного вещества согласно настоящему изобретению предоставляет дополнительные параметры контроля. Образовавшиеся ковалентные связи согласно настоящему изобретению могут быть разорваны в результате реакций, подобных гидролизу. Разрыв ковалентной связи приводит к высвобождению целевых растворенных веществ, таким образом, они выполняют свои фармацевтические функции, для которых они предназначались при введении в тело пациента.

Гидролиз представляет собой химическую реакцию или процесс, при котором химическое вещество распадается в результате взаимодействия с водой. Такой тип взаимодействия используется для расщепления полимеров. В данной реакции добавляют воду. В органической химии гидролиз можно рассматривать как процесс, обратный конденсации, реакции, при которой на каждую образовавшуюся молекулу воды приходится два объединяющихся молекулярных фрагмента. Поскольку гидролиз может быть обратимой реакцией, конденсация и гидролиз могут происходить одновременно, причем положение равновесия определяет количество каждого продукта.

В реакции гидролиза, при которой происходит разрыв эфирной связи, один продукт гидролиза содержит гидроксильную функциональную группу, в то время как другой продукт содержит карбоксильную функциональную группу. Карбонил атакуется анионом гидроксила (или молекулой воды, которая быстро депротонируется). Образующееся тетраэдрическое промежуточное соединение разрушается. Фрагмент алкоксида отщепляется от тетраэдрического углерода и становится спиртом в результате протонирования, оставляя ацильный фрагмент атакующему гидроксиду с образованием карбоновой кислоты. Данный процесс является обратным по отношению к реакции образования сложного эфира, и при нем снова образуется спирт и карбоновая кислота. В растворе основания карбоновая кислота депротонируется, поэтому основной гидролиз является необратимым, в то время как кислотный является обратимым.

Существует два основных способа гидролиза эфиров, основной гидролиз и гидролиз, катализируемый кислотой. В случае гидролиза, катализируемого кислотой,

для протонирования карбонильной группы используют разбавленную кислоту в целях активации нуклеофильной атаки молекулами воды. Однако наиболее часто используемый способ гидролиза эфиров включает смешивание эфира с водным раствором основания, такого как NaOH или KOH. По завершении реакции соль карбоновой кислоты подкисляют для высвобождения свободной карбоновой кислоты.

Кроме того, полисахарид, к которому может привито по меньшей мере одно целевое растворенное вещество, является сшитым или несшитым. Сшивание полисахарида можно выполнять, например, с помощью кислотно-основных механизмов. Реагенты, используемые для сшивания полисахарида, такого как гиалуроновая кислота, включают 1,4-бутандиола диглицидировый эфир или дивинилсульфон. В способах получения биологически совместимого полисахаридного геля согласно настоящему изобретению полисахариды могут включать, например, без ограничений, гиалуроновую кислоту, декстран сульфат, хондроитин сульфат, дерматан сульфат, хитозан, кератин сульфат, гепарин, гепарин сульфат и альгинат.

По меньшей мере одно целевое растворенное вещество, привитое к полисахариду, может представлять собой, например, лекарственное средство. Лекарственное средство может представлять собой, не ограничиваясь указанным, триамцинолона ацетонид. Лекарственное средство, в широком смысле этого слова, представляет собой любое химическое вещество, которое, абсорбируясь в теле живого организма, вносит изменения в нормальные физические функции. Данное химическое вещество используется для лечения, терапии, профилактики или диагностики заболевания, либо используется для иного улучшения физического или психического здоровья.

Термин "замедленное высвобождение", как используется здесь, включает составы с пролонгированным высвобождением (ER, XR или XL), высвобождением с заданным временем, контролируемым высвобождением (CR), либо с непрерывным высвобождением (CR), медленно растворимые. Составы с замедленным высвобождением высвобождают по меньшей мере одно целевое растворенное вещество в течение некоторого времени. Преимуществами составов с замедленным высвобождением является меньшая частота применения по сравнению с составами мгновенного высвобождения для одного и того же лекарственного средства, а также возможность поддержания концентрации лекарственного средства в кровотоке на постоянном уровне. Составы с замедленным высвобождением получают таким образом, что активный ингредиент оказывается включенным в матрицу нерастворимого вещества (которые могут быть различными: некоторые акрилы, даже хитин), таким образом, что растворенное лекарственное средство выделяется наружу через пустоты в матрице. В некоторых составах с замедленным высвобождением матрица физически набухает, образуя гель, таким образом, что лекарственное средство должно сначала раствориться в матрице, а затем поступить во внешнюю среду.

Различие между контролируемым высвобождением и замедленным высвобождением заключается в том, что контролируемое высвобождение является высвобождением абсолютного нулевого порядка, то есть лекарственное средство высвобождается в зависимости от времени и не зависимо от концентрации. С другой стороны, замедленное высвобождение подразумевает медленное высвобождение лекарственного средства с течением времени. Оно может быть контролируемым или не контролируемым.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, включающему

инкапсулирование по меньшей мере одного целевого растворенного вещества в пористую сетку полисахаридного геля. Пористая сетка может быть связана с полисахаридом. Полисахарид представляет собой полимер, полученный из множества моносахаридов, соединенных вместе гликозидными связями, и может иметь полости, позволяющие инкапсулировать целевые растворенные вещества. Пористая сетка полисахарида позволяет обеспечивать замедленное высвобождение по меньшей мере одного целевого растворенного вещества, инкапсулированного в полисахарид. Например, по меньшей мере одно целевое растворенное вещество, такое как триамцинолона ацетонид, можно инкапсулировать в частицы гиалуроновой кислоты. Замедленное высвобождение достигается путем проникновения по меньшей мере одного целевого растворенного вещества через пористую сеть.

В данном способе получения биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, включающем введение по меньшей мере одного целевого растворенного вещества в пористую сеть полисахаридного геля, полисахарид может представлять собой, например, не ограничиваясь указанным: гиалуроновую кислоту, декстрана сульфат, хондроитина сульфат, дерматана сульфат, хитозан, кератин сульфат, гепарин, гепарина сульфат и альгинат. Также, полисахарид, в который может быть включено, по меньшей мере, одно целевое растворенное вещество, может быть сшитым или несшитым. Существуют реагенты для сшивания полисахаридов, таких как гиалуроновая кислота. Они включают 1,4-бутандиол диглицидиловый эфир или дивинилсульфон.

Далее, лекарственное средство, подходящее для инкапсулирования в полисахарид, может представлять собой, не ограничиваясь указанным, триамцинолона ацетонид. Другой аспект настоящего изобретения относится к биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, обладающей свойством замедленного высвобождения и включающей по меньшей мере одно целевое растворенное вещество, привитое к полисахариду посредством ковалентного связывания по меньшей мере одного целевого вещества с полисахаридом. Как справедливо для способов, связанных с получением биологически совместимых полисахаридных гелевых композиций согласно настоящему изобретению, используемые полисахариды могут быть сшитыми или несшитыми. Далее, используемые полисахариды можно выбирать из группы, включающей гиалуроновую кислоту, декстрана сульфат, хондроитина сульфат, дерматана сульфат, хитозан, кератина сульфат, гепарин, гепарина сульфат и альгинат. Предпочтительным воплощением является гиалуроновая кислота. По меньшей мере одно целевое растворенное вещество может быть лекарственным средством, таким как триамцинолона ацетонид.

Альтернативно, предпочтительная биологически совместимая композиция согласно настоящему изобретению представляет собой биологически совместимую гелевую композицию гиалуроновой кислоты, обладающую свойствами замедленного высвобождения, включающую триамцинолона ацетонид, привитый к гиалуроновой кислоте путем ковалентного связывания триамцинолона ацетонида с гиалуроновой кислотой. В биологически совместимой полисахаридной гелевой композиции, полученной способом, включающим инкапсулирование по меньшей мере одного целевого растворенного вещества в пористую сеть полисахаридного геля, полисахарид может представлять собой, например: гиалуроновую кислоту, декстрана сульфат, хондроитина сульфат, дерматана сульфат, хитозан, кератина сульфат, гепарин, гепарина сульфат и альгинат. По меньшей мере одно целевое растворенное вещество, привитое на полисахарид, может представлять собой, например,

лекарственное средство. Под лекарственным средством здесь понимается химическое вещество, используемое для лечения, терапии, профилактики или диагностики заболевания, либо для иного улучшения физического или психического здоровья. Лекарственное средство может представлять собой, не ограничиваясь указанным, 5 триамцинолон ацетонид.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, включающему введение терапевтически эффективного количества композиции, включающей биологически совместимый полисахаридный гелевый состав 10 согласно настоящему изобретению. Примером заболевания или состояния являются офтальмологические состояния, такие как воспалительные офтальмологические состояния, которые можно лечить Trivaris®. Примеры других офтальмологических состояний согласно настоящему изобретению включают симпатическую офтальмию, артрит и увеит.

Заболевания сетчатки, которые потенциально можно лечить согласно настоящему изобретению включают влажную и сухую возрастную макулярную дистрофию (ВМД), 15 диабетический отек желтого пятна, закупорку сосудов сетчатки, вызванную отеком желтого пятна. Активные фармацевтические ингредиенты, особенно в случае хороидальной неоваскуляризации (ХНВ) включают, без ограничений, анти-VEGF (VEGF - фактор роста эндотелия сосудов) вещества, такие как Avastin®, Lucentis®, или другие полноразмерные моноклональные антитела или фрагменты антител. Другие активные ингредиенты включают анти-VEGF аптамеры (например, Pegaptanib®), 20 растворимые рекомбинантные рецепторы-ловушки (например VEGF Trap), кортикостероиды, малую интерферирующую РНК, уменьшающую экспрессию VEGFR (VEGFR - рецептор фактора роста эндотелия сосудов) или VEGF лигандов, ингибиторы тирозинкиназы, вызывающие пост-VEGFR блокаду, ММР-ингибиторы, IGFBP3, SDF-1 блокаторы, PEDF, гамма-секретазу, Дельта-подобный лиганд 4, 30 антагонист интегрина, HIF-1 альфа-блокаду, блокаду протеинкиназы CK2, и ингибирование стволовых клеток (т.е. клеток-предшественников эндотелия), стремящихся к месту неоваскуляризации, с использованием сосудистого эндотелиального кадгерина (CD-144) и антитела к фактору стромы (SDF-1). Агенты, обладающие активностью по отношению к ХНВ, не обязательно являющиеся 35 анти-VEGF соединениями, которые также можно использовать, включают противовоспалительные лекарственные средства, рапамицин, циклоспорин, анти-TNF агенты (TNF - фактор некроза опухоли), а также агенты против каскада комплемента. Агенты против каскада коомплемента также могут успешно использоваться для 40 лечения всех форм сухой ВМД, включая географическую атрофию. Можно использовать агенты, являющиеся нейропротекторными и способные потенциально уменьшать прогрессирование сухой дегенерации желтого пятна, такие как класс лекарственных средств, называемых «нейростероиды». Они включают такие лекарственные средства, как: дегидроэпиандростерон (ДДЭА) (Торговое название: 45 Prastera® и Fidelin®), дигидроэпиандростерона сульфат, и предненолона сульфат. Можно использовать другие нейропротекторные агенты, такие как бримодидин и другие альфа агонисты, а также CNTF (цилиарный нейротрофический фактор). Все эти ингредиенты или лекарственные средства или вещества можно использовать в 50 качестве одного или нескольких целевых растворенных веществ согласно настоящему изобретению.

Также раскрываются способы контролирования скорости высвобождения по меньшей мере одного целевого растворенного вещества из указанной биологически

совместимой полисахаридной гелевой композиции, включающие стадию регулирования пористости полисахаридной матрицы. Скорость высвобождения можно регулировать посредством варьирования степени пористости гелевой матрицы путем изменения эффекта торможения с помощью некоторых параметров. Данные  
 5 параметры включают концентрацию полисахарида (например, гиалуроновой кислоты), степень сшивки, химическую природу агента сшивания, молекулярно-массовое распределение исходного материала полисахарида (например, гиалуроновой кислоты), и условия реакции, которые напрямую влияют на общую пористость  
 10 полисахаридной гелевой матрицы при сшивании. Например, применение или содержание подходящей концентрации гиалуроната натрия с высокой молекулярной массой в гелевой композиции согласно настоящему изобретению обеспечивает образование вязкой желатиновой субстанции для введения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической  
 15 композиции, включающей биологически совместимый полисахаридной гелевый состав и фармацевтический носитель. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать один или несколько компонентов, таких как, не ограничиваясь указанным: эмульгаторы, увлажнители, подсластители или вкусовые добавки, регуляторы  
 20 тоничности, консерванты, буферы или антиоксиданты. Регуляторы тоничности, применяемые в фармацевтических композициях по изобретению, включают, не ограничиваясь указанным, соли, такие как ацетат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, маннитол или глицерин, и другие фармацевтически приемлемые регуляторы тоничности. Консерванты, используемые в фармацевтических композициях согласно  
 25 настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь указанным, бензалконий хлорид, хлорбутанол, тимеросал, фенил ацетат ртути, фенил нитрат ртути. Различные буферы и средства для регулировки pH, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают, не  
 30 ограничиваясь указанным, ацетатные буферы, цитратные буферы, фосфатные буферы и боратные буферы. Также, антиоксиданты, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, хорошо известны из уровня техники, и включают, например, метабисульфит натрия, тиосульфат натрия, ацетилцистеин, бутилированный гидроксианизол и бутилированный гидрокситолуол. Очевидно, что в  
 35 фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно включать эти и другие вещества, известные в фармацевтической области. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences Mac Publishing Company, Elaston, PA, 16<sup>th</sup> Edition, 1980.

Используемый здесь термины «носитель», «инертный носитель» и «приемлемый  
 40 носитель» являются равноценными и подразумевают носитель, который можно объединить с полисахаридным гелем согласно настоящему изобретению для получения желаемой композиции. Специалистам в данной области техники хорошо известны различные носители, использующиеся для получения лечебных  
 45 фармацевтических композиций.

Композиции согласно настоящему изобретению могут включать один или несколько компонентов в количестве, обеспечивающем одно или несколько полезных  
 50 свойств, и/или преимуществ данных композиций. Например, хотя композиции согласно настоящему изобретению не содержат консервантов, в других воплощениях композиции согласно настоящему изобретению включают эффективное количество консервантов, предпочтительно компонентов, являющихся более совместимыми или безвредными по отношению к тканям, в которые они помещаются, по сравнению с бензиловым спиртом. Примеры подобных консервантов включают, не ограничиваясь

указанным, бензалконий хлорид, хлоргексидин, ПГМБ (полигексаметиленбигуанид), метил- и этилпарабен, гексатидин, хлориты, такие как стабилизированный диоксид хлора, хлориты металлов и т.п., другие офтальмологически приемлемые консерванты, а также подобные им вещества и их смеси. Концентрация консерванта, в случае, если таковой присутствует в композиции согласно настоящему изобретению, такова, чтобы эффективно обеспечивать сохранность композиции, и значение ее, как правило, находится в диапазоне примерно от 0,00001% до 0,05%, либо около 0,1% (мас./об.) композиции.

Кроме того, композиция согласно настоящему изобретению может включать эффективное количество компонента для ресуспендирования, обеспечивающего более легкое суспендирование или ресуспендирование частиц компонента кортикостероида в композиции согласно настоящему изобретению. Как отмечалось выше, в некоторых воплощениях композиции согласно настоящему изобретению не содержат компонентов для ресуспендирования. В других воплощениях в композициях согласно настоящему изобретению применяются количества компонентов для ресуспендирования, являющиеся эффективными, например, для того, чтобы дополнительно гарантировать, что частицы компонента кортикостероида находятся в суспензии, если желательно, и/или чтобы обеспечить относительно легкое их ресуспендирование, если такое ресуспендирование необходимо. Предпочтительно, компонент для ресуспендирования, применяемый согласно настоящему изобретению, в случае наличия такового, выбирают из компонентов, являющихся более совместимыми или дружественными по отношению к тканям, в которые вводится данная композиция, по сравнению с полисорбатом 80.

В соответствии с настоящим изобретением можно применять любые подходящие компоненты для ресуспендирования. Примеры подобных компонентов для ресуспендирования включают, не ограничиваясь указанным, поверхностно-активные вещества, такие как полоксаны, например, продаваемые под торговой маркой Pluronic. RТМ; тулоксапол, саркозинаты, полиэтоксилированное касторовое масло, другие поверхностно-активные вещества и им подобные, а также их смеси.

Одним особенно предпочтительным классом компонентов для ресуспендирования являются производные витаминов. Хотя ранее предполагалось использование подобных материалов в качестве поверхностно-активных веществ, было обнаружено, что их можно эффективно использовать в настоящей композиции в качестве компонентов для ресуспендирования. Примеры применимых производных витаминов включают, не ограничиваясь указанным, витамин Е токоферола полиэтиленгликольсукцинаты, такие как витамина Е токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (Витамин Е ТРGS). Другие пригодные производные витаминов включают, не ограничиваясь указанным, витамина Е токоферола полиэтиленгликоль сукцинамиды, такие как витамина Е токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцинамид (витамин Е ТРGSA), причем эфирная связь между полиэтиленгликолем и сукциновой кислотой замещена амидной группой.

Приемлемые компоненты для ресуспендирования, если они присутствуют в композиции по настоящему изобретению, представлены в количестве, эффективном для обеспечения суспендирования частиц в настоящей композиции, например во время изготовления композиции или после. Конкретное количество применяемого компонента для ресуспендирования может варьировать в широком диапазоне, в зависимости, например, от особенностей применяемого компонента для ресуспендирования, особенностей композиции, в которой будет применяться

компонент для ресуспендирования, и тому подобных факторов. Подходящие концентрации компонента для ресуспендирования, если таковой присутствует в настоящих композициях, как правило составляют от 0,01% до примерно 5%, например, около 0,02% или 0,05% до 1,0% (мас./об.) композиции.

Если иное не оговорено, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакций, и так далее, используемые в описании и формуле, следует понимать с учетом отклонений в некоторых пределах, что обозначается термином «примерно». Соответственно, если не указано иное, цифровые параметры, указанные в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения, представляют собой примерные значения, которые могут варьировать в зависимости от желаемых согласно настоящему изобретению свойств. По меньшей мере, не ограничивая применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый численный параметр следует истолковывать, по меньшей мере, исходя из количества приведенных значащих разрядов и применяя обычные технологии округления. Несмотря на то, что численные диапазоны и параметры, указанные в полном объеме изобретения, являются приблизительными, численные величины, упоминаемые определенных примерах, указываются как можно более точно. Однако любая численная величина имеет определенные ошибки, неизбежно возникающие вследствие допустимого отклонения, имеющего место при соответствующих тестовых измерениях.

Термины в единственном числе и множественном числе, а также подобные указания, используемые в контексте описания изобретения (особенно в контексте приведенной ниже формулы изобретения) охватывают и единственное, и множественное число, если иное не оговаривается либо не является очевидным исходя из контекста. Перечисление диапазонов величин в данном описании используется всего лишь как способ сокращенного перечисления всех конкретных величин, попадающих в указанный диапазон. Если не оговаривается иное, каждая индивидуальная величина включена в описание, как если бы она была определена как таковая. Все способы, описываемые здесь, можно выполнять любым подходящим образом, если иное не оговаривается либо не является очевидным исходя из контекста. Использование абсолютно всех примеров, либо подразумевающих примеры выражений (например, «такой как») предназначается только для лучшего иллюстрирования изобретения и ни коим образом не ограничивает объем настоящего изобретения. Ни одно выражение в описании не следует истолковывать как означающее элемент, существенный для воплощения изобретения и не указанный в формуле изобретения.

Группирование альтернативных элементов или воплощений изобретения, описанного здесь, не следует истолковывать как ограничение. Каждый член группы может упоминаться и заявляться отдельно, либо в любом сочетании с другим членом группы или другими элементами, описываемыми здесь. Предполагается, что один или несколько членов группы могут быть включены или удалены из группы в соответствии целесообразности и/или патентоспособности. Если имеет подобное включение или исключение, предполагается, что описание содержит группу с уже внесенными изменениями, таким образом удовлетворяющую описанию всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле изобретения.

Здесь описаны конкретные воплощения настоящего изобретения, включая наилучший вариант осуществления изобретения, известный авторам изобретения. Конечно, специалистам данной области техники после прочтения вышеприведенного

описания становятся понятными возможные варианты описанных воплощений. Авторы изобретения предполагают, что специалисты в данной области техники смогут применять подобные варианты в подходящих случаях, а также авторы изобретения полагают, что изобретение будет воплощаться иным образом, отличным от описываемого здесь. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты объектов, заявляемых в прилагаемой к данному описанию формуле изобретения, как это разрешается в соответствии с применимыми правовыми нормами. Кроме того, изобретение охватывает любые сочетания описываемых выше элементов во всех возможных вариантах, если иное не оговаривается или не становится очевидным из контекста описания.

Кроме того, в описании было сделано множество ссылок на патенты и печатные публикации. Каждая упомянутая выше ссылка и печатная публикация индивидуально включается сюда в полном объеме путем ссылки.

Наконец, следует понимать, что воплощения настоящего изобретения, описываемого здесь, иллюстрируют принципы настоящего изобретения. Другие возможные модификации также включаются в объем настоящего изобретения. Так, в качестве неограничивающего примера, можно применять альтернативные варианты настоящего изобретения в соответствии с приводимым здесь описанием. Соответственно, настоящее изобретение не ограничивается в точности описанным и показанным здесь.

### Формула изобретения

1. Биологически совместимая полисахаридная гелевая композиция, обладающая свойствами замедленного высвобождения, включающая триамцинолона ацетонид, привитый к гиалуроновой кислоте путем ковалентного связывания триамцинолона ацетонида и гиалуроновой кислоты.

2. Биологически совместимая полисахаридная гелевая композиция по п.1, где указанная гиалуроновая кислота является сшитой.

3. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, обладающая свойствами замедленного высвобождения, включающая триамцинолона ацетонид, привитый к гиалуроновой кислоте путем образования ковалентной связи между триамцинолона ацетонидом и указанной гиалуроновой кислотой.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая биологически совместимую полисахаридную гелевую композицию по п.1 и фармацевтический носитель.

5. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, дополнительно включающая пористую сетку.

6. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, где ковалентная связь является гидролизуемой.

7. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, где ковалентная связь представляет собой эфирную связь.

8. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, где указанная гиалуроновая кислота является сшитой.

9. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, дополнительно включающая буфер.

10. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.9, где буфер содержит фосфат.

11. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую

кислоту, по п.3, дополнительно включающая консервант.

12. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.3, дополнительно включающая регулятор тоничности.

5 13. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, дополнительно включающая пористую сетку.

14. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, где ковалентная связь является гидролизуемой.

10 15. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, где ковалентная связь представляет собой эфирную связь.

16. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, дополнительно включающая буфер.

15 17. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.16, где буфер содержит фосфат.

18. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, дополнительно включающая консервант.

19. Биологически совместимая гелевая композиция, содержащая гиалуроновую кислоту, по п.1, дополнительно включающая регулятор тоничности.

20

25

30

35

40

45

50