



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106890360 B

(45) 授权公告日 2021.03.23

(21) 申请号 201611138536.5

(22) 申请日 2013.08.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106890360 A

(43) 申请公布日 2017.06.27

(30) 优先权数据
1258082 2012.08.29 FR
61/694,527 2012.08.29 US

(62) 分案原申请数据
201380045060.9 2013.08.29

(73) 专利权人 实验室维维西公司
地址 法国巴黎

(72) 发明人 热雷米·邦贝唐 埃斯特尔·皮龙

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 陈九洲

(51) Int.Cl.

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

审查员 张凌

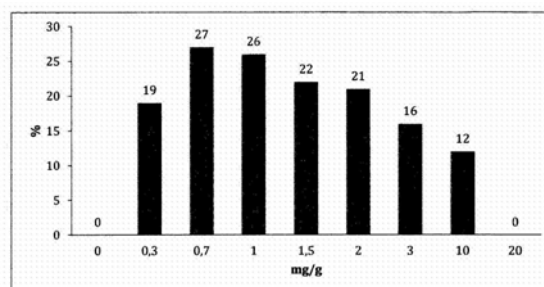
权利要求书1页 说明书21页 附图1页

(54) 发明名称

包含至少一种透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的经灭菌组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含至少一种透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的经灭菌组合物,具体地涉及经灭菌组合物,其包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其一种生物学上可接受的盐以及抗坏血酸磷酸酯镁,透明质酸或其一种盐的含量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁含量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1,抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至1%,其中弹性分量G'在灭菌后保持或提高,并且为5至400Pa。本发明还涉及进一步包含二甲基砷的根据本发明的组合物、其制备方法及其用途。



1. 经灭菌组合物,其包含单独的或混合物中的分子量 M_w 等于2.7MDa的至少一种非交联透明质酸或其生物学上可接受的盐,以及抗坏血酸磷酸酯镁,透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1,抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至0.125%,其中弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至400Pa。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至0.1%。

3. 如权利要求1或2所述的组合物,其还包含二甲基砷。

4. 如权利要求3所述的组合物,其中二甲基砷的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至5%。

5. 如权利要求3所述的组合物,其中二甲基砷的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.1%至1%。

6. 如权利要求1或2所述的组合物,其中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.2%至5%。

7. 如权利要求1或2所述的组合物,所述组合物还包含至少一种额外的试剂。

8. 如权利要求7所述的组合物,其中所述额外的试剂选自单独的或混合物中的抗氧化剂和局部麻醉剂。

9. 如权利要求8所述的组合物,其中所述局部麻醉剂选自利多卡因、普鲁卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、布比卡因或其可药用盐。

10. 如权利要求8所述的组合物,其中所述抗氧化剂选自多元醇。

11. 用于制备如权利要求1至10中任一项所述组合物的方法,其中所述制备方法至少包括:

- 使单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其盐的纤维水合以得到水凝胶的步骤,
- 将抗坏血酸磷酸酯镁的溶液与前述步骤中获得的水凝胶混合的步骤,
- 均质化步骤;和
- 灭菌步骤。

12. 如权利要求11所述的制备方法,其中所述方法还包括将二甲基砷的溶液与所述使单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其盐的纤维水合的步骤中获得的水凝胶混合的至少一个步骤。

13. 如权利要求1至10中任一项所述的组合物用于配制用于填充皱纹的组合物的用途。

14. 如权利要求1至10中任一项所述的组合物用于配制用于黏弹性补充的组合物的用途。

15. 药盒,其包含包装在无菌注射器中的如权利要求1至10中任一项所述的组合物。

包含至少一种透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的经灭菌组合物

[0001] 本申请是申请日为2013年8月29日、申请号为201380045060.9、发明名称为“包含至少一种透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的经灭菌组合物”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含至少一种透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的经灭菌组合物。

背景技术

[0003] 透明质酸已在美容领域中使用了超过十五年,在该领域,其被证明是无害且有效的。目前,在美容填充凝胶或填料市场中使用最广泛的产品为基于来自生物发酵的交联透明质酸的凝胶。

[0004] 来自生物发酵的透明质酸在例如填充皱纹、黏弹性补充(viscosupplémentation, viscosupplementation)、眼科治疗或尿失禁治疗领域中的用途被更加认可和理解,这是因为其天然存在于人体中,且更特别地存在于真皮、滑液和角膜中,使得副作用导致的风险最小化。

[0005] 为了改善这些透明质酸制剂和/或赋予其特别的特性,可向这些制剂添加多种添加剂。

[0006] 无论是在添加阶段或灭菌阶段直接地添加还是随时间例如在储存期间添加,向制剂添加添加剂的一个主要缺点是其流变性和/或黏弹性或其稳定性的潜在劣化。

[0007] 抗坏血酸(也称为维生素C)是参与多种生物学过程(例如胶原蛋白的合成和某些氨基酸的代谢)的强抗氧化剂。遗憾的是,维生素C在水溶液中不稳定,因而不能用于在水中配制的透明质酸制剂中。其一些衍生物,抗坏血酸磷酸酯盐(常规地称为磷酸抗坏血酸酯盐)在水性制剂中是稳定的。

[0008] 因此,理论上可将这些衍生物并入到透明质酸制剂中。

[0009] 二甲基砒是强抗炎剂,其抑制由外源物导致的变态反应,能够保护角质形成细胞和成纤维细胞免受紫外辐照的不良作用,并且抑制细胞因子的作用。

[0010] 因此,考虑这些制剂用于填充皱纹或黏弹性补充,并入二甲基砒也是有利的。

[0011] 包含透明质酸和抗坏血酸磷酸酯盐的很多组合物已有描述,尤其是化妆品组合物,例如LVMH的专利申请W01996/19099或CHISSO Corporation的专利申请GB 2 228 197中描述的组合物,但是对大部分来说,这些组合物为其中透明质酸不是主要成分、透明质酸量与抗坏血酸磷酸酯盐量的比值一般小于1的组合物。此外,这些组合物用于表面使用,而不用用于黏弹性补充或填充,并因此不进行灭菌操作。

[0012] AMWAY Corporation的W02000/71094中也描述了另一些组合物,这些组合物与上述专利申请中描述的制剂表现出相同的特征,并且尽管确定了抗坏血酸磷酸酯盐的目的,但是未教导可用抗坏血酸磷酸酯盐配制用于填充或用于黏弹性补充的、其中主要成分为透明质酸的产品。

[0013] 但是,ALLERGAN的专利申请W02011/086458中描述了用于填充皱纹或黏弹性补充

且经过灭菌的组合物,这些组合物包含透明质酸以及相对于组合物重量的按重量计0.6%至2%的量的维生素C衍生物,例如抗坏血酸2-葡萄糖苷、抗坏血酸磷酸酯钠或抗坏血酸磷酸酯镁。

[0014] 根据专利权人,包含抗坏血酸2-葡萄糖苷的组合物可提供稳定的制剂,并且当抗坏血酸2-葡萄糖苷浓度升高时,其稳定性提高(参见实施例6)。

[0015] 认为包含2%抗坏血酸磷酸酯钠的制剂是稳定的(实施例5)。

[0016] 但是,专利权人描述了包含相对于组合物总重量的按重量计2%量的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物在经历高压蒸气灭菌后变得不稳定(参见实施例4);然而,却未公开所述组合物中透明质酸的含量,因此无法计算[HA]/[MAP]比值且不能利用和重复结果。

[0017] Q-MED的专利申请WO 2012/104419描述了旨在用于填充皱纹或用于黏弹性补充且经受灭菌的可注射组合物。这些组合物包含透明质酸、局部麻醉剂和0.01至1mg/mL量的抗坏血酸衍生物,例如特别是抗坏血酸磷酸酯钠、抗坏血酸磷酸酯镁或抗坏血酸2-葡萄糖苷。

[0018] 在这些组合物中,抗坏血酸衍生物的存在防止或减轻了局部麻醉剂在灭菌期间对组合物黏度和/或弹性的不良作用。实际上,该专利申请描述了,添加局部麻醉剂后,组合物的黏度和弹性分量(composantes élastiques,elastic component)G'均显著提高。

[0019] 该专利申请明确说明,相对于不含抗坏血酸的相同组合物,含有抗坏血酸衍生物的组合物稳定性未得到提高,并且添加抗坏血酸衍生物可导致组合物的稳定性发生稍微降低。

[0020] 实例表明添加抗坏血酸磷酸酯镁能够抵消利多卡因对交联透明质酸组合物的弹性的影响。在此情况下,组合物的弹性在加入抗坏血酸磷酸酯镁后有所降低。

[0021] 另一些实例表明,添加抗坏血酸磷酸酯镁能够抵消利多卡因对非交联透明质酸组合物的黏度的影响。在此情况下,组合物的黏度在添加抗坏血酸磷酸酯镁后有所降低。

[0022] CARBYLAN BIOSURGERY的专利申请WO 2009/005790描述了用在用于例如黏弹性补充之可注射或可植入制剂或用于生物医学应用之黏性组合物中的组合物。这些组合物经受灭菌,并且包含经包含巯基官能团之取代基化学修饰的透明质酸和抗坏血酸或其衍生物,例如抗坏血酸钠或棕榈酰抗坏血酸酯/盐。

[0023] 包含经修饰之透明质酸的这些组合物表现出提高的稳定性。

[0024] 鉴于上述现有技术中的教导,完全令人吃惊和意外的是,已证明相对于单独包含交联透明质酸的组合物,包含交联透明质酸之组合物中小于或等于1%量的抗坏血酸磷酸酯镁在灭菌后提高或保持了弹性分量G'的流变特性。

[0025] 如实例中所证明,这种作用在包含抗坏血酸磷酸酯钠的组合物中未观察到。

[0026] 此外,申请人已表明,包含非交联透明质酸之组合物中小于或等于1%的量的抗坏血酸磷酸酯镁在灭菌后能够保持组合物的黏度,并且相对于单独包含非交联透明质酸的组合物,在灭菌后提高或保持了弹性分量G'流变特性。

发明内容

[0027] 因此,本发明提供了灭菌后流变性提高或保持的包含透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的组合物。

[0028] 在一个实施方案中,当透明质酸是交联的时,相对于不包含抗坏血酸磷酸酯镁的

组合物,根据本发明的组合物在灭菌后显示出提高的流变性值。

[0029] 本发明提供了包含单独的或混合物中的交联或非交联的至少一种透明质酸或其盐以及抗坏血酸磷酸酯盐的组合物、用于制备所述组合物的方法及其配制用于填充皱纹之组合物或黏弹性补充组合物的用途。

[0030] 本发明提供了一种无菌的组合物,其包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其生物学上可接受的盐以及抗坏血酸磷酸酯镁,透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1,抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至1%,其中弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至400Pa。

[0031] 在一个实施方案中,弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至350Pa。

[0032] 在一个实施方案中,弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为50至300Pa。

[0033] 在一个实施方案中,通过高压蒸汽对所述组合物进行灭菌。

[0034] 在一个实施方案中,通过环氧乙烷对所述组合物进行灭菌。

[0035] 在一个实施方案中,通过用 γ 射线辐照对组合物进行灭菌。

[0036] 单独的或混合物中的透明质酸或其生物学上可接受的盐意指单独的或混合物中的交联或非交联透明质酸,任选地单独地或在混合物中通过取代进行化学修饰。

[0037] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含单独的或混合物中的至少一种非交联透明质酸或其盐。

[0038] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含单独的或混合物中的至少一种交联透明质酸或其盐。

[0039] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含单独的或混合物中的至少一种共交联透明质酸或其盐。

[0040] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含单独的或混合物中的至少一种通过取代进行化学修饰的透明质酸或其盐。

[0041] 在一个实施方案中,透明质酸是钠盐或钾盐的形式。

[0042] 在一个实施方案,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]为10至30。

[0043] 在一个实施方案,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]为15至25。

[0044] 在一个实施方案,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]为约20。

[0045] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.01%至0.5%。

[0046] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至1%。

[0047] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.05%至0.15%。

[0048] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至0.1%。

[0049] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.07%至0.1%。

[0050] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.01至10mg/g组合物。

[0051] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.3至10mg/g组合物。

[0052] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.1至5mg/g组合物。

[0053] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.5至1.5mg/g组合物。

[0054] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.3至1mg/g组合物。

[0055] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.7至1mg/g组合物。

[0056] M_w 或“分子量”指以道尔顿测量的聚合物的质量平均分子量。

[0057] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于透明质酸或其盐的分子量 M_w 为0.01MDa至5MDa。

[0058] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的特征在于透明质酸或其盐的分子量 M_w 为0.1MDa至3.5MDa。

[0059] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.2%至5%。

[0060] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量大于或等于相对于所述组合物总重量的按重量计1%。

[0061] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量为2mg/g至50mg/g组合物。

[0062] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量为4mg/g至40mg/g组合物。

[0063] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量为5mg/g至30mg/g所述组合物。

[0064] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的透明质酸或其盐的总含量为10mg/g至30mg/g所述组合物。

[0065] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含至少一种非交联的透明质酸或其盐。

[0066] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含至少一种交联的透明质酸或其盐。

[0067] 在本发明中,将交联度 X 定义为等于如下比例:

$$[0068] \quad X = \frac{\text{(反应混合物中引入的交联剂的摩尔数)}}{\text{(反应混合物中引入的二糖单元的摩尔数)}}.$$

[0069] 在一个实施方案中,交联透明质酸的交联度 X 为0.001至0.5。

- [0070] 在一个实施方案中,交联透明质酸的交联度X为0.01至0.25。
- [0071] 在一个实施方案中,交联透明质酸的交联度X为0.1至0.2。
- [0072] 在一个实施方案中,如专利申请W02000/046253中所述,透明质酸是共交联的。
- [0073] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含交联透明质酸或其盐和非交联透明质酸或其盐的混合物。
- [0074] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含交联透明质酸或其盐的混合物。
- [0075] 在一个实施方案中,交联透明质酸或其盐的混合物是专利申请W02009/071697中所述的单相混合物类型。
- [0076] 在一个实施方案中,如专利申请W02004/092222中所述,交联透明质酸或其盐的混合物为通过在交联前混合不同分子量的多种透明质酸或其盐获得的混合物。
- [0077] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含至少一种经赋予亲脂性或水合性之基团取代的透明质酸或其盐,例如,以本申请人名义的专利申请FR 1161125中所述的经取代透明质酸。
- [0078] 在一个实施方案中,所述组合物还包含另一种多糖。
- [0079] 在一个实施方案中,该另一种多糖选自纤维素、褐藻酸或其盐。
- [0080] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含二甲基砒。
- [0081] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的二甲基砒含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至5%。
- [0082] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的二甲基砒含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.1%至1%。
- [0083] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的二甲基砒含量为0.1至20mg/g组合物。
- [0084] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的二甲基砒含量为1至10mg/g组合物。
- [0085] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物还包含至少一种额外试剂。
- [0086] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有选自单独的或混合物中的抗氧化剂和局部麻醉剂的额外试剂。
- [0087] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有选自利多卡因、普鲁卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、布比卡因或其可药用盐的局部麻醉剂。
- [0088] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有的局部麻醉剂为盐酸利多卡因。
- [0089] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有选自多元醇的抗氧化剂。
- [0090] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有选自单独的或混合物中的甘露糖醇和山梨糖醇的抗氧化剂。
- [0091] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有的抗氧化剂为甘露糖醇。
- [0092] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有的抗氧化剂为山梨糖醇。
- [0093] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物具有的抗氧化剂为甘露糖醇和山梨糖醇的混合物。
- [0094] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的额外试剂含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.01%至10%。
- [0095] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的额外试剂含量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.1%至5%。

- [0096] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的额外试剂含量为0.1至100mg/g组合物。
- [0097] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物的额外试剂含量为1至50mg/g组合物。
- [0098] 在一个实施方案中,本发明为包含至少一种根据本发明的组合物的黏弹性补充组合物。
- [0099] 在一个实施方案中,本发明为用于治疗干眼病或眼部干燥的组合物,其包含至少一种根据本发明的组合物。
- [0100] 根据一些实施方案,所述组合物用作人工泪液、泪凝胶或润滑剂。
- [0101] 在一个实施方案中,本发明组合物的弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至400Pa。
- [0102] 在一个实施方案中,弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至350Pa。
- [0103] 在一个实施方案中,弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为50至300Pa。
- [0104] 在一个实施方案中,本发明提供了0.3至10mg/g浓度的抗坏血酸磷酸酯镁用于在组合物灭菌后保持或改善弹性的用途,所述组合物包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其生物学上可接受的盐。
- [0105] 在该用途的一个实施方案中,所述组合物中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.2%至5%。
- [0106] 在该用途的一个实施方案中,所述组合物中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量大于或等于相对于所述组合物总重量的按重量计1%。
- [0107] 在该用途的一个实施方案中,透明质酸或其盐是交联的。
- [0108] 在该用途的一个实施方案中,透明质酸或其盐的交联度为0.001至0.5。
- [0109] 在该用途的一个实施方案中,所述组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.3至10mg/g,以便在灭菌后改善所述组合物的弹性。
- [0110] 在该用途的一个实施方案中,透明质酸或其盐是非交联的。
- [0111] 在该用途的一个实施方案中,所述组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.7至3mg/g。
- [0112] 在该用途的一个实施方案中,所述组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.7至1mg/g,以便在灭菌后改善所述组合物的弹性。
- [0113] 此外,本发明还提供了抗坏血酸磷酸酯镁作为试剂用于在组合物灭菌后保持或改善弹性的用途,所述组合物包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其生物学上可接受的盐,抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.3至10mg/g,并且透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1。
- [0114] 此外,本发明提供了用于在组合物灭菌后保持或改善弹性的方法,所述组合物包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其生物学上可接受的盐,所述方法包括向所述组合物添加0.3至10mg/g浓度的抗坏血酸磷酸酯镁,透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1。
- [0115] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中透明质酸或其盐的分子量 M_w 为0.01MDa至5MDa。
- [0116] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中单独的或混合物中的透

明质酸或其盐的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.2%至5%。

[0117] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量大于或等于相对于所述组合物总重量的按重量计1%。

[0118] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物包含交联的透明质酸或其盐。

[0119] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中透明质酸或其盐的交联度为0.001至0.5。

[0120] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.3至10mg/g以在灭菌后改善所述组合物的弹性。

[0121] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物包含非交联的透明质酸或其盐。

[0122] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中的抗坏血酸磷酸酯镁浓度为0.7至3mg/g。

[0123] 在该方法和/或该用途的一个实施方案中,所述组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的浓度为0.7至1mg/g,以便在灭菌后改善所述组合物的弹性。

[0124] 此外,本发明提供了用于制备根据本发明的组合物的方法。

[0125] 在一个实施方案中,根据本发明的方法至少包括:

[0126] -使单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其盐的纤维水合以提供水凝胶的步骤,

[0127] -将抗坏血酸磷酸酯镁的溶液与上述步骤中获得的水凝胶混合的步骤,

[0128] -均质化步骤;和

[0129] -灭菌步骤。

[0130] 在一个实施方案中,根据本发明的方法在室温下进行其水合步骤。

[0131] 在一个实施方案中,根据本发明的方法在室温下进行其均质化步骤。

[0132] 在一个实施方案中,根据本发明的方法具有在适合所述制备方法的温度下进行将抗坏血酸磷酸酯镁溶液与水合步骤中获得的水凝胶混合的步骤。在一个实施方案中,其在室温下进行。

[0133] 在一个实施方案中,通过高压蒸汽进行灭菌步骤。

[0134] 在一个实施方案中,通过环氧乙烷进行灭菌步骤。

[0135] 在一个实施方案中,通过用 γ 射线辐照进行灭菌步骤。

[0136] 在一个实施方案中,根据本发明的方法在121℃至134℃的温度下进行高压蒸气灭菌,持续适应于所述温度的时间。

[0137] 在一个实施方案中,根据本发明的方法还包括至少一个将经均质化的混合物包装在注射器中的步骤。

[0138] 在一个实施方案中,根据本发明的方法还包括至少一个将经均质化的混合物包装在单剂量小瓶中的步骤。

[0139] 在一个实施方案中,根据本发明的方法还包括至少一个交联步骤。

[0140] 在一个实施方案中,根据本发明的方法的交联步骤位于水合步骤和混合步骤之间。

- [0141] 在一个实施方案中,根据本发明的方法通过至少一种交联剂进行交联步骤。
- [0142] 在一个实施方案中,根据本发明的方法具有双功能交联剂或多功能交联剂。
- [0143] 在一个实施方案中,根据本发明的方法具有选自以下的双功能交联剂或多功能交联剂:乙二醇二缩水甘油醚;丁二醇二缩水甘油醚(BDDE);聚甘油聚缩水甘油醚;聚乙二醇二缩水甘油醚;聚丙二醇二缩水甘油醚;双环氧化合物或聚环氧化合物,例如1,2,3,4-二环氧丁烷或1,2,7,8-二环氧辛烷;二烷基砒;二乙烯基砒;甲醛;表氯醇或戊二醛或碳二亚胺,例如1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDC)。
- [0144] 在一个实施方案中,根据本发明的方法的双功能交联剂为丁二醇二缩水甘油醚(BDDE)或1,2,7,8-二环氧辛烷。
- [0145] 在一个实施方案中,本发明的制备方法根据本领域技术人员熟知的技术进行交联步骤。
- [0146] 在一个实施方案中,根据本发明的方法包括在交联步骤之后的至少一个纯化和洗涤步骤,其根据本领域技术人员所熟知的技术进行。
- [0147] 在一个实施方案中,根据本发明的方法还包括至少一个将二甲基砒的溶液与水合步骤中获得的水凝胶混合的步骤。
- [0148] 在一个实施方案中,根据本发明的方法使将二甲基砒溶液与水合步骤中获得之水凝胶混合的步骤置于均质化步骤之前。
- [0149] 在一个实施方案中,根据本发明的方法在适合所述制备方法的温度下进行将二甲基砒溶液与水合步骤中获得之水凝胶混合的步骤。在一个实施方案中,其在室温下进行。
- [0150] 在一个实施方案中,根据本发明的方法还包括至少一个将至少一种额外试剂的溶液与水合步骤中获得之水凝胶混合的步骤。
- [0151] 在一个实施方案中,根据本发明的方法使将至少一种额外试剂的溶液与水合步骤中获得之水凝胶混合的步骤置于均质化步骤之前。
- [0152] 在一个实施方案中,根据本发明的方法在适合所述制备方法的温度下进行将至少一种额外试剂的溶液与水合步骤中获得之水凝胶混合的步骤。在一个实施方案中,其在室温下进行。
- [0153] 本发明提供了根据本发明的组合物用于配制用于填充皱纹的组合物的用途。
- [0154] 本发明提供了根据本发明的组合物用于配制黏弹性补充组合物的用途。
- [0155] 更具体地,预期应用为在可注射黏弹性产品 and 多糖背景下通常观察到的那些应用,所述产品和多糖用于或潜在地可用于下列病理状况或治疗中:
- [0156] -美容面部注射:用于填充皱纹、皮肤缺陷或体积缺陷(颧骨、颏、唇);
- [0157] -体内的丰盈注射物:乳房和臀部增大、G点增大、阴道成形、阴唇重建、阴茎扩大;
- [0158] -治疗骨关节炎:注射到关节内以替代或补充缺乏的滑液;
- [0159] -尿道周注射以用于治疗由于括约肌功能不全而导致的尿失禁;
- [0160] -手术后注射以特别地预防腹膜黏连;
- [0161] -在远视手术后通过巩膜激光切口注射;
- [0162] -注射到玻璃体腔内;
- [0163] -在白内障手术期间注射;
- [0164] -注射到生殖器部位内。

[0165] 更具体地,在美容手术中,根据其黏弹性和持久性,通过本发明方法获得的组合物可:

[0166] -用于填充细纹、中度皱纹或深皱纹,并且可使用窄径针(例如,27号针)进行注射;

[0167] -用作通过直径较大的针(例如,22号至26号)和较长的针(例如,30mm至40mm)进行注射的丰盈产品;在该情况下,其黏着性将确保其被保持在注射部位。

[0168] 根据本发明的组合物还主要应用于关节手术和牙科手术中以例如用于填充牙周袋。

[0169] 这些用途实例绝不是限制性的,并且更广泛地,考虑将根据本发明的组合物用于:

[0170] -填充体积;

[0171] -在某些组织中产生空间,从而促进其发挥最佳功能;

[0172] -替代缺乏的生理流体。

[0173] 本发明还提供了一种药盒,其包含包装在注射器中并在包装后经过灭菌的根据本发明的组合物。

[0174] 本发明还提供了一种药盒,其包含包装在单剂量小瓶中并在包装后经过灭菌的根据本发明的组合物。

[0175] 根据本发明的组合物还应用在化妆品领域或制药领域中。

[0176] 更具体地,在化妆品领域中,根据本发明的组合物将用作化妆品组合物中的活性保湿成分。

[0177] 在制药领域中,根据本发明的组合物将用于水化因眼部干燥而受到影响之眼睛的组合物,即人工泪液。

[0178] 在这些化妆品应用和/或制药应用中,所述组合物还可包含任何化妆品上或药学上可接受的成分。

附图说明

[0179] 图1是举例说明在通过高压蒸汽灭菌组合物后,作为图中横坐标上抗坏血酸磷酸酯镁量(mg/g组合物)函数的图中纵坐标上弹性分量 G' 百分比提高的图,所述组合物包含交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁。

[0180] 图2是举例说明在通过高压蒸汽灭菌组合物后,作为图中横坐标上抗坏血酸磷酸酯镁量(mg/g组合物)函数的图中纵坐标上黏度 η 百分比提高的图,所述组合物包含非交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁。

具体实施方式

[0181] 在下文的实施例中将根据本发明的组合物的特征及其制备方法和特性进行举例说明。

[0182] 实施例1

[0183] 该实施例举例说明了根据本发明的一种组合物,其包含非交联的透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁。

[0184] 称取可注射级的透明质酸钠(NaHA)的纤维(1g;分子量:约2.7MDa)到容器中。添加磷酸盐缓冲液(32.3g)的水溶液,并使用刮勺于室温和900mmHg大气压下均质化全部溶液约

1小时。

[0185] 由此获得的非交联NaHA水凝胶的NaHA含量为约30mg/g。

[0186] 将抗坏血酸磷酸酯镁 (MAP) (60mg或 2.4×10^{-4} mol) 溶解于磷酸盐缓冲液 (19.94g) 中以得到含量为3mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0187] 通过添加预先制备的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液来稀释上述步骤中获得的NaHA水凝胶。然后,均质化所得组合物。

[0188] 这样得到了包含20mg/g量的非交联NaHA和1mg/g量的MAP的组合物;质量比[HA]/[MAP]为20。

[0189] 将由此获得的组合物包装在经高压蒸汽灭菌($T=121^{\circ}\text{C}$,10分钟)的注射器中。

[0190] 实施例2

[0191] 该实施例举例说明了根据本发明的一个组合物实例,其包含交联的透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁。

[0192] 以透明质酸钠 (NaHA) 的纤维 (1g;分子量:约2.7MDa) 和丁二醇二缩水甘油醚 (BDDE,54mg) 起始通过VIVACY的WO 2009/071697中描述的方法(实施例1,第一部分)获得包含交联透明质酸的组合物。所得组合物包含约30mg/g交联度X为约0.12的交联NaHA。

[0193] 按照实施例1制备含量为3mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0194] 通过添加预先制备的抗坏血酸磷酸酯镁的水溶液来稀释上述步骤中获得的交联NaHA水凝胶。然后,均质化所得组合物。

[0195] 这样得到了包含20mg/g量的交联NaHA和1mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物;质量比[HA]/[MAP]为20。

[0196] 将由此获得的组合物包装在经高压蒸气灭菌($T=121^{\circ}\text{C}$,10分钟)的注射器中。

[0197] 实施例3

[0198] 该实施例举例说明了根据本发明的一个组合物实例,其包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和利多卡因。

[0199] 以含量为30mg/g的NaHA水凝胶和含量为10mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁起始,通过实施例2中所述的方法制备包含交联NaHA的组合物。

[0200] 通过ANTEIS之WO 2009/024670中描述的方法或通过VIVACY之专利申请US 61/791,977或FR 13/52971中描述的方法向如上获得的组合物中加含量为13mg/g的利多卡因溶液。

[0201] 所得组合物包含20mg/g量的交联透明质酸、3mg/g量的利多卡因和1mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁;质量比[HA]/[MAP]为20。

[0202] 将由此获得的组合物包装在经高压蒸汽灭菌($T=121^{\circ}\text{C}$,10分钟)的注射器中。

[0203] 实施例4

[0204] 该实施例举例说明了根据本发明的一个组合物实例,其包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砷。

[0205] 以含量为30mg/g的透明质酸水凝胶和含量为10mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁溶液起始,通过实施例1的方法制备包含非交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的组合物。

[0206] 另外,向如上获得的组合物添加含量为4.3mg/g的二甲基砷溶液。

[0207] 然后,将所得组合物均质化。

[0208] 这样得到了包含20mg/g量的非交联透明质酸、1mg/g量的二甲基砷和1mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物；质量比[HA]/[MAP]为20。

[0209] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0210] 实施例5

[0211] 该实施例举例说明了根据本发明的一个组合物实例,其包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砷。

[0212] 以含量为30mg/g的NaHA水凝胶和含量为10mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁起始,通过实施例2中所述的方法制备包含交联NaHA的组合物。

[0213] 另外,向如上获得的组合物添加含量为4.3mg/g的二甲基砷溶液。

[0214] 然后,将所得组合物均质化。

[0215] 这样得到了包含20mg/g量的交联透明质酸、1mg/g量的二甲基砷和1mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物；质量比[HA]/[MAP]为20。

[0216] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0217] 实施例6

[0218] 该实施例举例说明了包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和甘露糖醇的一个组合物实例。

[0219] 以含量为30mg/g的NaHA水凝胶和含量为10mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁起始,通过实施例1中所述的方法制备包含非交联NaHA的组合物。

[0220] 另外,向如上获得的组合物添加含量为4.3mg/g的甘露糖醇溶液。

[0221] 然后,将所得组合物均质化。

[0222] 这样得到了包含20mg/g量非交联透明质酸、1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和1mg/g量甘露糖醇的组合物；质量比[HA]/[MAP]为20。

[0223] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0224] 实施例7

[0225] 该实施例举例说明了包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和甘露糖醇的一个组合物实例。

[0226] 以含量为30mg/g的NaHA水凝胶和含量为10mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁起始,通过实施例2中所述的方法制备包含交联NaHA的组合物。

[0227] 另外,向如上获得的组合物添加含量为4.3mg/g的甘露糖醇溶液。

[0228] 然后,将所得组合物均质化。

[0229] 这样得到了包含20mg/g量交联透明质酸、1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和1mg/g量甘露糖醇的组合物；质量比[HA]/[MAP]为20。

[0230] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0231] 实施例8

[0232] 该实施例举例说明了包含交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯钠(SAP)的一个组合物实例。

[0233] 以含量为30mg/g的透明质酸凝胶和含量为3mg/g的抗坏血酸磷酸酯钠起始,通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯钠的组合物。

[0234] 所得组合物包含20mg/g量的交联透明质酸和1mg/g量的抗坏血酸磷酸酯钠；质量

比[HA]/[MAP]为20。

[0235] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0236] 实施例9

[0237] 该对比比例举例说明了包含非交联透明质酸和甘露糖醇的一个组合物实例。

[0238] 以含量为30mg/g的透明质酸水凝胶和含量为3mg/g的甘露糖醇溶液起始,通过实施例1的方法制备包含非交联透明质酸和甘露糖醇(MAN)的组合物。

[0239] 所得组合物包含20mg/g量的非交联透明质酸和1mg/g量的甘露糖醇;质量比[HA]/[MAN]为20。

[0240] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0241] 实施例10

[0242] 该对比比例举例说明了包含交联透明质酸和甘露糖醇的一个组合物实例。

[0243] 以含量为30mg/g的NaHA水凝胶和含量为3mg/g的甘露糖醇起始,通过实施例2中所述的方法制备包含交联NaHA的组合物。

[0244] 所得组合物包含20mg/g量的交联透明质酸和1mg/g量的甘露糖醇;质量比[HA]/[MAN]为20。

[0245] 将所得组合物包装在经高压蒸汽灭菌(T=121℃,10分钟)的注射器中。

[0246] 实施例11

[0247] 表征如上列举之包含交联透明质酸的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0248] 用TA Instrument AR 2000Ex流变仪于25℃振荡下测量包含交联透明质酸的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的弹性分量G',其中弹性分量G'的值是相对于1Hz的频率而言。

[0249] 对于所有的测量,通过用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替抗坏血酸磷酸酯镁水溶液来配制参考组合物。

[0250] 弹性分量G'的百分比提高定义如下:

$$[0251] \quad \%G' \text{ 提高} = \frac{Y-Y'}{Y} \cdot 100,$$

[0252] 其中Y=在参考组合物灭菌后,弹性分量G'损失的百分比

[0253] 并且Y'=在所测试组合物灭菌后,弹性分量G'损失的百分比。

[0254] 通过实施例2中所述的方法制备在组合物中包含交联透明质酸和0.3至20mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁的八种组合物。

[0255] 通过实施例10中所述的方法制备组合物中包含交联透明质酸和1至10mg/g量的甘露糖醇的三种组合物。

[0256] 根据实施例8制备组合物中包含交联透明质酸和1至5mg/g量的抗坏血酸磷酸酯钠的两种组合物。

[0257] 通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替抗坏血酸磷酸酯镁的水溶液。

[0258] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量,并计算弹性分量G'的百分比提高,其中所得结果示于下表1中:

[0259] 表1

[0260]

测试	[MAP] (mg/g)	比例 [HA]/[MAP]	[MAN] (mg/g)	[SAP] (mg/g)	相对于参考 组合物的 弹性分量G' 提高%	无菌凝胶的 弹性分量G' (Pa)
1	0	n/a	0	0	0	144
2	0.3	67	0	0	19	180
3	0.7	29	0	0	27	192
4	1	20	0	0	26	191
5	1.5	13	0	0	22	185
6	2	10	0	0	21	182
7	3	7	0	0	16	172
8	10	2	0	0	12	160
9	20	1	0	0	0	142
10	0	n/a	1	0	15	163
11	0	n/a	5	0	25	182
12	0	n/a	10	0	29	188
13	0	n/a	0	1	-12	105
14	0	n/a	0	5	-26	76

[0261] n/a: 不适用

[0262] 如上获得的包含MAP的组合物的结果还在图1中举例说明,图1是表示通过对包含交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁的组合物进行高压蒸汽灭菌后,作为抗坏血酸磷酸酯镁含量之函数的弹性分量G' 百分比提高的图。

[0263] 对于包含交联透明质酸和0.3至20mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的组合物,观察到相对于参考组合物,当抗坏血酸磷酸酯镁的量为0.3至10mg/g时,弹性分量G' 有所提高;当该量大于10mg/g时,G' 急剧下降。

[0264] 这些结果与包含交联透明质酸和甘露糖醇的组合物所获得的结果相矛盾,后者表明,组合物中甘露糖醇含量提高得越多,相对于参考组合物,弹性分量G' 提高得越多。

[0265] 这些结果还与包含交联透明质酸和SAP的组合物所获得的结果相矛盾,对于后者这些组合物,弹性分量G' 在两个测试浓度下均有所降低。

[0266] 实施例12

[0267] 表征包含非交联透明质酸的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0268] 以其黏度 η 来表征包含非交联透明质酸的组合物。

[0269] 用TA Instrument AR 2000Ex流变仪于25℃施加应力下测量组合物的黏度 η 。黏度值是相对于 0.02s^{-1} 的应力而言。

[0270] 通过实施例1中所述的方法制备在组合物中包含非交联透明质酸和0.3至3mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的六种组合物。

[0271] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替实施例1方法中所述的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0272] 将黏度 η 的百分比提高如下定义:

$$[0273] \quad \% \text{粘度}\eta \text{提高} = \frac{Z-Z'}{Z} \cdot 100,$$

[0274] 其中Z=在参考组合物灭菌后,黏度 η 损失的百分比

[0275] 并且Z' =在所测试组合物灭菌后,黏度 η 损失的百分比。

[0276] 在灭菌前后测量所测试组合物的黏度,并计算黏度的百分比提高,其中所得结果示于下表2中:

[0277] 表2

测试	[MAP] (mg/g)	相对于参考 组合物的黏度提高%
15	0	0
16	0.3	-4
17	0.7	0
18	1	0
19	1.5	-4
20	2	-7
21	3	-12

[0279] 图2中还举例说明了上文所获得的结果,图2是表示在通过高压蒸汽灭菌组合物后,作为抗坏血酸磷酸酯镁含量之函数的黏度 η 百分比提高的图,所述组合物包含非交联透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁。

[0280] 相对于参考组合物,在抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.7至1mg/g的根据本发明的组合物中观察到黏度保持。

[0281] 实施例12bis a)

[0282] 进行类似的测试并在流变学上监测弹性分量G'。

[0283] 通过实施例1中所述的方法制备在组合物中包含非交联透明质酸和0.3至1.25mg/g量的抗坏血酸磷酸酯镁的七种组合物(透明质酸钠的分子量为约2.7MDa)。

[0284] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替实施例1方法中所述的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0285] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量G',并计算弹性分量G'的百分比提高,其中所得结果示于下表3中:

[0286] 表3

[0287]

测试	[MAP] (mg/g)	相对于参考组合物的 弹性分量G' 提高%	弹性分量G' (Pa)
15	0	0	134
16	0.3	11	169
40	0.5	12	172
17	0.7	7	161
41	0.85	5	148
18	1	4	153
42	1.25	0	132

[0288] 相对于参考组合物,在抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.3至1mg/g的根据本发明的组合物中观察到弹性有所提高;而且,在1.25mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁含量中观察到弹性保持。

[0289] 实施例12bis b)

[0290] 用包含分子量约为1.4MDa的非交联透明质酸钠的组合物进行与如上所述测试12bis a)相同的测试,并在流变学上监测弹性分量G'。通过实施例1中所述的方法制备组合物,同时用1.4MDa分子量透明质酸钠代替2.7MDa分子量透明质酸钠。

[0291] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量G',并计算弹性分量G'的百分比提高,其中所得结果示于下表4中:

[0292] 表4

[0293]

测试	[MAP] (mg/g)	相对于参考组合物的 弹性分量G' 提高%	弹性分量G' (Pa)
43	0	0	7
44	0.7	20	10
45	1	16	9
46	3	0	7

[0294] 相对于参考组合物,在抗坏血酸磷酸酯镁含量为0.7至1mg/g的根据本发明的组合物中观察到弹性有所提高;而且,在3mg/g的抗坏血酸磷酸酯镁含量中观察到弹性保持。

[0295] 实施例13

[0296] 表征包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和额外试剂的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0297] 根据实施例11中所述的方案测量包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和额外试剂的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性,计算弹性分量G'的百分比提高。

[0298] 通过实施例7中所述的方法制备组合物中包含交联透明质酸、1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和1mg/g量额外试剂的四种组合物。所述额外试剂为甘露糖醇(MAN)、山梨糖醇(SOR)、蔗糖八硫酸酯钾(KSOS)水溶性盐和盐酸利多卡因(LIDO)。

[0299] 通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸和1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的组合物。

[0300] 通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0301] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量,并计算弹性分量 G' 的百分比提高,其中所得结果示于下表5中:

[0302] 表5

测试	[MAP] (mg/g)	1mg/g量的 额外试剂	相对于参考组合物的 弹性分量 G' 提高%	无菌凝胶的 弹性分量 G' (Pa)
[0303] 22	0	0	0	138
23	1	0	31	196
24	1	MAN	31	197
25	1	SOR	29	197
26	1	KSOS	29	195
27	1	LIDO	8	153

[0304] 发现在所有额外试剂的存在下,保持了在实施例11中观察到的包含透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁之组合物的提高的流变性。仅添加盐酸利多卡因导致该提高发生显著降低。

[0305] 实施例13bis

[0306] 表征包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和3mg/g利多卡因的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0307] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量并计算弹性分量 G' 的百分比提高,其中获得的结果示于下表6中:

[0308] 表6

测试	[MAP] (mg/g)	[LIDO] (mg/g)	相对于参考组合物的 弹性分量 G' 提高%	无菌凝胶的 弹性分量 G' (Pa)
[0309] 47	0	0	0	109
48	1	0	30	144
49	0	3	-7	103
50	1	3	-5	104
51	3	3	22	138
52	10	3	9	120

[0310] 发现,添加利多卡因导致组合物的弹性分量 G' 在灭菌后发生降低。添加1mg/g MAP不能抵消利多卡因对组合物弹性的影响。然而,在存在利多卡因的情况下,添加3mg/g和10mg/g MAP确实提高了组合物的弹性。这些结果是未预期到的,并且与现有技术,尤其是上述Q-MED的W02012/104419中所述的教导和效果相反。

[0311] 实施例14

[0312] 表征包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和额外试剂的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0313] 根据实施例12中所述的方案,测量包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和额

外试剂的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性,并计算黏度的百分比提高。

[0314] 通过实施例6中所述的方法制备组合物中包含非交联透明质酸、1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和1mg/g量额外试剂的三种组合物。所述额外试剂为甘露糖醇(MAN)、山梨糖醇(SOR)、以及蔗糖八硫酸酯钾(KSOS)的水溶性盐。

[0315] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸和1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的组合物。

[0316] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替实施例1方法中所述的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0317] 在灭菌前后测量所测试组合物的黏度,并计算黏度的百分比提高,其中所得结果示于下表7中:

[0318] 表7

测试	[MAP] (mg/g)	1mg/g量的 额外试剂	相对于参考 组合物的 黏度 η 提高%
28	0	0	0
29	1	0	0
30	1	MAN	0
31	1	SOR	0
32	1	KSOS	0

[0320] 对于所有组合物,均观察到黏度保持。

[0321] 实施例15

[0322] 表征包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砷(DMS)的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0323] 根据实施例11中所述的方案,测量包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砷(DMS)的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性,并计算弹性分量 G' 的百分比提高。

[0324] 通过实施例5中所述的方法制备包含交联透明质酸、组合物中的1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和组合物中的1至10mg/g量二甲基砷的两种组合物。

[0325] 通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸和1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的一种组合物。

[0326] 通过实施例2中所述的方法制备包含交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0327] 在灭菌前后测量所测试组合物的弹性分量,并计算弹性分量 G' 的百分比提高,其中所得结果示于下表8中:

[0328] 表8

[0329]

测试	[MAP] (mg/g)	[DMS] (mg/g)	相对于参考组合物的 弹性分量G' 提高%	无菌凝胶的 弹性分量G' (Pa)
33	0	0	0	185
34	1	0	29	243
35	1	1	30	242
36	1	10	29	246

[0330] 发现在1至10mg/g量DMS的存在下,保持了在实施例11中观察到的包含透明质酸和抗坏血酸磷酸酯镁之组合物的流变性提高。

[0331] 实施例16

[0332] 表征包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砒 (DMS) 的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性。

[0333] 根据实施例12中所述的方案,测量包含非交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砒 (DMS) 的组合物在经高压蒸汽灭菌前后的流变性,并计算黏度的百分比提高。

[0334] 通过实施例4中所述的方法制备包含非交联透明质酸、组合物中的1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和组合物中的1mg/g量二甲基砒的组合物并对其进行灭菌,并根据实施例12通过流变学进行表征。

[0335] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸和1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的一种组合物。

[0336] 通过实施例1中所述的方法制备包含非交联透明质酸的参考组合物。用等量的磷酸盐缓冲水溶液代替实施例1方法中所述的抗坏血酸磷酸酯镁水溶液。

[0337] 在灭菌前后测量所测试组合物的黏度,并计算黏度的百分比提高,其中所得结果示于下表9中:

[0338] 表9

[0339]

测试	[MAP] (mg/g)	[DMS] (mg/g)	相对于参考 组合物的 黏度 η 提高%
37	0	0	0
38	1	0	0
39	1	1	0

[0340] 发现,包含非交联透明质酸、1mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁和1mg/g量二甲基砒的组合物黏度得以保持。

[0341] 实施例17

[0342] 与现有技术中描述的组合物进行比较。

[0343] 在ALLERGAN的国际专利申请WO 2011/086458中,实施例4描述了包含交联透明质酸和相对于组合物总重量的按重量计0.6%至2%的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物。根据该专利权人,由于所述组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值大于0.1,所以认为这些组合物是不稳定的。

[0344] 未限定包含交联透明质酸和分别为0.6%和1%量的抗坏血酸磷酸酯镁的组合物 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值。

[0345] 仅限定了包含交联透明质酸和2%量抗坏血酸磷酸酯镁的组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值,其为0.344,是大于0.1的值。

[0346] W0 2011/086458还教导,组合物中抗坏血酸磷酸酯镁的量越大,所述组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值容易降低的越多,并且趋向接近0.1的值。

[0347] 如上文引用的专利申请,早期研究的组合物以其 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 表征, $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 是所测试组合物的 $\text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 与参考组合物的 $\text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 之间的差值,其中 $\text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 为黏性分量 G'' 与弹性分量 G' 的比值。

[0348] 所测试组合物相对于参考组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值示于下表7中:

[0349] 表10

[0350]

测试	[MAP] (mg/g)	[MAN] (mg/g)	[SAP] (mg/g)	$\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$
1	0	0	0	0
2	0.3	0	0	-0.0135
3	0.7	0	0	-0.0145
4	1	0	0	-0.0140
5	1.5	0	0	-0.0128
6	2	0	0	-0.0136
7	3	0	0	-0.0084
8	10	0	0	-0.0008
9	20	0	0	0.0240
10	0	1	0	-0.0131
11	0	5	0	-0.0196
12	0	10	0	-0.0210
13	0	0	1	0.0203
14	0	0	5	0.0771

[0351] 发现,包含交联透明质酸和0.3至20mg/g量抗坏血酸磷酸酯镁的组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值小于0.1。

[0352] 同时还可看出,包含交联透明质酸和1至10mg/g量甘露糖醇的组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值小于0.1,并且包含交联透明质酸和1至5mg/g量SAP的组合物的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值也小于0.1。

[0353] 总而言之,在包含交联透明质酸和0.3至20mg/g抗坏血酸磷酸酯镁的组合物中获得的结果相对于W0 2011/086458的教导是矛盾的,原因是,根据本发明的组合物中的抗坏血酸磷酸酯镁量等于或小于W0 2011/086458中的抗坏血酸磷酸酯镁的量,因此, $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 值小于0.1。

[0354] 对包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和额外试剂的组合物进行相同的 $\Delta \text{Tan } \delta 1\text{Hz}$ 测定,获得的值示于下表8中:

[0355] 表11

测试	[MAP] (mg/g)	1mg/g量的 额外试剂	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1 Hz}$
22	0	0	0
23	1	0	- 0.0197
24	1	MAN	- 0.0191
25	1	SOR	- 0.0181
26	1	KSOS	- 0.0142
27	1	LIDO	- 0.0068

[0357] 发现,如前所述,经高压蒸汽灭菌后, $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1Hz}$ 值小于0.1。

[0358] 对包含交联透明质酸、抗坏血酸磷酸酯镁和二甲基砒(DMS)的组合物进行相同的 $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1Hz}$ 测定,获得的值示于下表9中:

[0359] 表12

测试	[MAP] (mg/g)	[DMS] (mg/g)	$\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1Hz}$
33	0	0	0
34	1	0	-0.0050
35	1	1	-0.0061
36	1	10	-0.0064

[0361] 再次发现, $\Delta \text{Tan } \delta \text{ 1Hz}$ 值小于0.1。

[0362] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

[0363] 1. 经灭菌组合物,其包含单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其生物学上可接受的盐,以及抗坏血酸磷酸酯镁,透明质酸或其盐的量[HA]与抗坏血酸磷酸酯镁的量[MAP]的质量比[HA]/[MAP]大于或等于1,抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至1%,其中弹性分量 G' 在灭菌后保持或提高,并且为5至400Pa。

[0364] 2. 如项1所述的组合物,其中抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至1%。

[0365] 3. 如前述项中任一项所述的组合物,其中抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.05%至0.15%。

[0366] 4. 如前述项中任一项所述的组合物,其中抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.03%至0.1%。

[0367] 5. 如前述项中任一项所述的组合物,其中抗坏血酸磷酸酯镁的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.07%至0.1%。

[0368] 6. 如项1所述的组合物,其还包含二甲基砒。

[0369] 7. 如项2至4中任一项所述的组合物,其中二甲基砒的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.001%至5%。

[0370] 8. 如项2至4中任一项所述的组合物,其中二甲基砒的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.1%至1%。

[0371] 9. 如前述项中任一项所述的组合物,其中透明质酸或其盐的分子量 M_w 为0.01至5MDa。

[0372] 10. 如前述项中任一项所述的组合物, 其中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量为相对于所述组合物总重量的按重量计0.2%至5%。

[0373] 11. 如前述项中任一项所述的组合物, 其中单独的或混合物中的透明质酸或其盐的量大于或等于相对于所述组合物总重量的按重量计1%。

[0374] 12. 如前述项中任一项所述的组合物, 其包含至少一种非交联的透明质酸或其盐。

[0375] 13. 如项1至9中任一项所述的组合物, 其包含至少一种交联的透明质酸或其盐。

[0376] 14. 如项11所述的组合物, 其中所述交联透明质酸或其盐的交联度为0.001至0.5。

[0377] 15. 如前述项中任一项所述的组合物, 所述组合物还包含至少一种额外的试剂。

[0378] 16. 如项13所述的组合物, 其中所述额外的试剂选自单独的或混合物中的抗氧化剂和局部麻醉剂。

[0379] 17. 如项14所述的组合物, 其中所述局部麻醉剂选自利多卡因、普鲁卡因、甲哌卡因、罗哌卡因、布比卡因或其可药用盐。

[0380] 18. 如项14所述的组合物, 其中所述抗氧化剂选自多元醇。

[0381] 19. 用于制备如项1至16中任一项所述组合物的方法, 其中所述制备方法至少包括:

[0382] -使单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其盐的纤维水合以得到水凝胶的步骤,

[0383] -将抗坏血酸磷酸酯镁的溶液与前述步骤中获得的水凝胶混合的步骤,

[0384] -均质化步骤; 和

[0385] -灭菌步骤。

[0386] 20. 用于制备如项17所述组合物的方法, 其中所述方法还包括至少一个交联步骤。

[0387] 21. 如项17和18中任一项所述的制备方法, 其中所述方法还包括将二甲基砷的溶液与所述使单独的或混合物中的至少一种透明质酸或其盐的纤维水合的步骤中获得的水凝胶混合的至少一个步骤。

[0388] 22. 如项1至16所述的组合物用于配制用于填充皱纹的组合物的用途。

[0389] 23. 如项1至16所述的组合物用于配制用于黏弹性补充的组合物的用途。

[0390] 24. 药盒, 其包含包装在无菌注射器中的如项1至16所述的组合物。

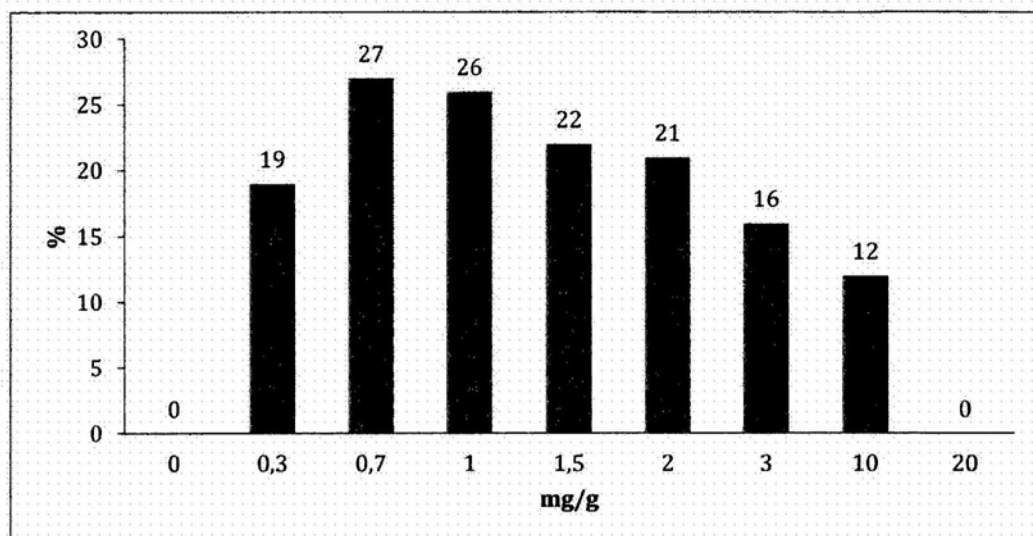


图1

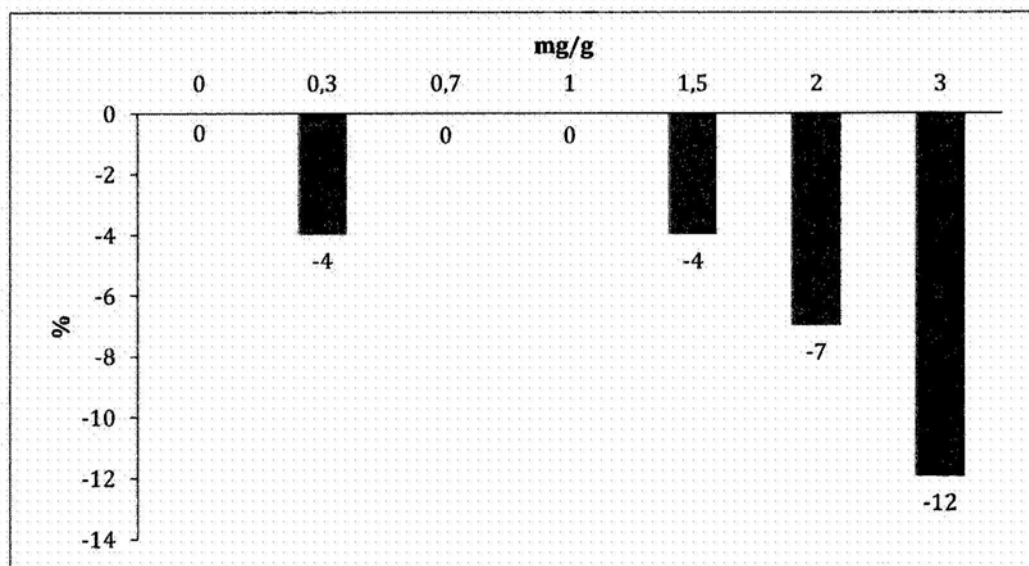


图2