



(51) МПК

*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 47/30* (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)*B82Y 5/00* (2011.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012104554/15, 08.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
09.07.2009 US 61/224,100

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2013 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 20.09.2014 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 6228377 B1 08.05.2001. US 2007/0172426 A1 26.07.2007. US 2004/0091541 A1 13.05.2004.P.SOMASUNDARANEncyclopedia of Surface and Colloid Science, том 4, 2006, CRC Press, Taylor&amp;Francis, стр.2773 [онлайн]

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 09.02.2012

(86) Заявка РСТ:  
IL 2010/000551 (08.07.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/004376 (13.01.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ВОЛ Александр (IL),  
ГРИБОВА Орна (IL)

(73) Патентообладатель(и):

ОШАДИ ДРАГ АДМИНИСТРЕЙШН  
ЛТД. (IL)

## (54) КОМПОЗИЦИИ МАТРИКСНЫХ НОСИТЕЛЕЙ, СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к композиции матричного носителя для применения в фармацевтической системе доставки для перорального введения, которая является суспензией состоящего из частиц материала в непрерывной масляной фазе. Состоящий из частиц материал содержит первую твердую фазу, содержащую наночастицы диоксида кремния, имеющие гидрофобную поверхность, с размером частиц 5-1000 нм, и вторую твердую фазу, содержащую биополимер, имеющий гидрофильные и гидрофобные части, где

указанный биополимер содержит полисахарид. Указанная непрерывная масляная фаза ассоциирована с первой и второй твердыми фазами, и масса биополимера в два раза больше, чем масса наночастиц диоксида кремния. Изобретение также относится к способу получения композиции матричного носителя, который включает смешивание первой твердой фазы, содержащей наночастицы диоксида кремния, с маслом, активирование второй твердой фазы, содержащей полисахарид, причем активирование предусматривает размалывание,

вакуумную обработку, химическую обработку или ультразвуковую обработку, добавление этой активированной второй твердой фазы в масло и смешивание масла, содержащего первую твердую фазу, и масла, содержащего активированную

вторую твердую фазу. Изобретение обеспечивает улучшение эффективности и биодоступности лекарственного средства, заключенного в матриксный носитель. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 3 ил., 1 табл., 8 пр.

R U 2 5 2 8 8 9 5 C 2

R U 2 5 2 8 8 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/14* (2006.01)*A61K 47/30* (2006.01)*A61K 47/44* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)*B82Y 5/00* (2011.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012104554/15, 08.07.2010**(24) Effective date for property rights:  
**08.07.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**09.07.2009 US 61/224,100**(43) Application published: **20.08.2013** Bull. № 23(45) Date of publication: **20.09.2014** Bull. № 26(85) Commencement of national phase: **09.02.2012**(86) PCT application:  
**IL 2010/000551 (08.07.2010)**(87) PCT publication:  
**WO 2011/004376 (13.01.2011)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VOL Aleksandr (IL),  
GRIBOVA Orna (IL)**

(73) Proprietor(s):

**OShADI DRAG ADMINISTREJShN LTD. (IL)**(54) **MATRIX CARRIER COMPOSITIONS, METHODS AND USES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a matrix carrier composition for use in a pharmaceutical delivery system for oral administration, which is a suspension consisting of particles of a material in a continuous oil phase. The material consisting of particles comprises a first solid phase comprising silicon dioxide nanoparticles having hydrophobic surface, with particle size of 5-1000 nm, and a second solid phase comprising a biopolymer having hydrophilic and hydrophobic parts, said biopolymer containing polysaccharide. Said continuous oil phase is associated with the first and second solid phases, and the weight of the biopolymer is double that

of the silicon dioxide nanoparticles. The invention also relates to a method of producing a matrix carrier composition, which includes mixing a first solid phase comprising silicon dioxide nanoparticles with oil, activating a second solid phase containing polysaccharide, wherein activation includes grinding, vacuum treatment, chemical treatment or ultrasonic treatment, adding said activated second solid phase to the oil and mixing the oil containing the first solid phase and oil containing the activated second solid phase.

EFFECT: improved efficiency and bioavailability of a medicinal agent encapsulated in a matrix carrier.

13 cl, 3 dwg, 1 tbl, 8 ex

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к композициям матриксных носителей, способам их приготовления и их применениям, например, в фармацевтических системах доставки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Считается, что пероральная доставка является удобным и широко признанным способом введения лекарственных средств. Достижение хорошей пероральной биодоступности для лекарственных средств является краеугольным камнем для эффективной пероральной терапии. Применение эффективного носителя для лекарственных средств, имеющих низкую биодоступность, делает возможным  
10 эффективное пероральное введение с улучшенной эффективностью лекарственного средства и может быть использовано для новых лекарственных средств, а также для старых медикаментов, которые исторически не были доступны перорально.

Термин биодоступность в отношении перорального введения лекарственных средств относится к фракции лекарственного средства, которая достигает системного кровотока  
15 после перорального введения с учетом как абсорбции, так и метаболизма этого лекарственного средства. Биодоступность может испытывать влияние/зависеть от нескольких факторов, некоторые из которых относятся к желудочно-кишечному (GI) тракту и некоторые относятся к метаболизму лекарственного средства перед вхождением в системное кровообращение. Эти факторы включают в себя, например, такие факторы,  
20 как перистальтика желудочно-кишечного тракта (GI), pH GI и состав ферментов, включающих в себя протеазу, липазу, нуклеазу и т.п., размер частиц (активного лекарственного средства), физико-химическое взаимодействие с содержимым кишечника, метаболизм лекарственного средства посредством ферментов и электролитов в желудочно-кишечном тракте, метаболизм во время пресистемного клиренса  
25 лекарственного средства (например, метаболизма этого лекарственного средства в печени), химические характеристики лекарственного средства (например, низкая растворимость в липидах, кислотность этого лекарственного средства) и т.п.

Что касается белковых лекарственных средств, два основных фактора ограничивают их использование пероральным способом введения. Одним фактором является быстрая  
30 деградация этих белковых лекарственных средств, которая осуществляется в GI-тракте кишечными ферментами и в слизистых тканях, которые покрывают полости тела. Другим фактором, который ограничивает пероральное введение белковых лекарственных средств, является то, что большинство белковых лекарственных средств являются относительно большими молекулами и, следовательно, не могут легко  
35 пересекать кишечный эпителий. В результате, биодоступность перорально вводимых лекарственных средств на основе белков обычно является крайне низкой. Таким образом, наиболее обычным способом введения белковых лекарственных средств является парентеральный способ, который имеет несколько недостатков, таких как, например, неудобство для пациентов и более высокая стоимость введения лекарственных  
40 средств. Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в эффективном непарентеральном способе введения белковых лекарственных средств, который будет обеспечивать защиту против биологической деградации, улучшать фармакокинетику и уменьшать токсичность. Хотя были развиты сложные непарентеральные, такие как интраназальные или ингаляционные, системы, пероральное  
45 введение является более предпочтительным, имеющим большое преимущество удобства для увеличенного соблюдения пациентами режима и схемы лечения. Предлагались различные стратегии для перорального введения белковых лекарственных средств, такие как, например, стратегии, описанные в следующих публикациях: US 7090868, US

7195780, US 7316818, WO 06/062544, US 6071535, US 5874105, US 6551576, US 6808720, US 7083572, US 2007/0184076, WO 06/097793, WO 05/094785, WO 03/066859 и EP 0491114B1.

Кроме того, поскольку биодоступность может быть низкой и для не белковых лекарственных средств, существует также потребность в развитии системы доставки лекарственных средств, которая может защищать это лекарственное средство от среды и может направлять это лекарственное средство к участку или органу-мишени, с избеганием нежелательных побочных действий при одновременном уменьшении дозы и токсичности, улучшать эффективность этого лекарственного средства и улучшать биодоступность этого лекарственного средства.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие варианты и их аспекты описываются и иллюстрируются вместе с системами, инструментами и способами, которые должны рассматриваться как примерные и иллюстративные, а не ограничивающие объем изобретения.

Согласно нескольким вариантам осуществления, обеспечена композиция матриксного носителя для применения в фармацевтической композиции с фармацевтическим агентом. Этот матрикс содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одной первой твердой фазы, предпочтительно наночастиц с размером 5-1000 нм, имеющих гидрофобную поверхность; одной второй твердой фазы, предпочтительно биополимера (такого как, например, полисахарид), имеющего как гидрофильную, так и гидрофобную части; и непрерывной фазы масла, ассоциированной со всеми этими ингредиентами данного матрикса.

Кроме того, обеспечены способы приготовления композиций матриксных носителей и способы применения композиций матриксных носителей.

Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечены композиции матриксных носителей, подходящие для доставки фармацевтического агента, содержащие состоящий из частиц материал, содержащий фармакологически инертные наночастицы, в нековалентной ассоциации с биополимером и фармацевтическим агентом, где этот состоящий из частиц материал ассоциирован с непрерывной фазой масла. Согласно дополнительным вариантам осуществления, дополнительно обеспечены способы приготовления композиции матриксного носителя, фармацевтических композиций, содержащих его, и использующие их терапевтические способы. В некоторых вариантах осуществления, эта доставка является пероральной доставкой. В некоторых вариантах осуществления, эта доставка является парентеральной. В некоторых вариантах осуществления, эта доставка является местной.

Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечена фармацевтическая композиция, включающая в себя содержащий масло, состоящий из частиц материал, где этот состоящий из частиц материал содержит биополимер в нековалентной ассоциации с наночастицами диоксида кремния, имеющими гидрофобную поверхность; и фармацевтический агент, нековалентно ассоциированный с этими наночастицами диоксида кремния и этим биополимером. Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечен способ изготовления фармацевтической композиции, предусматривающий: смешивание наночастиц с биополимером, посредством чего эти наночастицы образуют нековалентную ассоциацию с этим биополимером; смешивание фармацевтического агента с маслом и смешивание этих наночастиц и биополимера с маслом, где этот фармацевтический агент образует нековалентную ассоциацию с этими наночастицами и этим биополимером и где эти инертные наночастицы, этот биополимер и этот фармацевтический агент ассоциируются с этим маслом.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта фармацевтическая

композиция является безводной.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя предпочтительно не содержит воды.

5 Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя предпочтительно не содержит дополнительных поверхностно-активных веществ.

В некоторых вариантах осуществления, эти инертные наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, где по меньшей мере 80% диоксида кремния является гидрофобным диоксидом кремния.

10 Согласно дополнительным вариантам осуществления, по существу безводная фармацевтическая композиция матричного носителя может включать в себя молекулы и/или частицы, имеющие гидрофильные свойства. Не ограничивающими примерами являются гидрофильный диоксид кремния, водорастворимые витамины и т.п.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эти наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, и размер большинства этих наночастиц диоксида кремния может быть равен 1-1000 нанометрам. Согласно дополнительным вариантам осуществления, этот биополимер может включать в себя полисахарид, сахарид и/или олигосахарид. Этот полисахарид может включать в себя разветвленные, и/или неразветвленные, и/или циклические полисахариды, где эти полисахариды могут

15 включать в себя, но не ограничиваются ими, такой полисахарид, как нутриоза, бета-циклодекстрин, ксилит, маннит, клетчатка, амилопектин, глюкан, крахмал, гликоген и гликозаминогликаны (GAG), мукополисахариды или их производные. Согласно дополнительным вариантам осуществления, в этой фармацевтической композиции использован разветвленный биополимер.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя структурный белок, выбранный из группы, состоящей, но не ограничивающейся ими, например, из эластина, коллагена, кератина и фибриногена. Эта фармацевтическая композиция может дополнительно

25 включать в себя аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аргинина, лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и гистидина. Согласно другим вариантам осуществления, эта фармацевтическая композиция может дополнительно

30 включать в себя антиоксидант.

Согласно другим вариантам осуществления, эта фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя один или несколько усилителей и/или

35 нацеливающих агентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта фармацевтическая композиция может включать в себя более одного фармацевтического агента и/или питательного агента.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, способ изготовления этой матричной композиции обеспечивает образование комплекса, который включает в себя нековалентные связи между гидрофобной поверхностью наночастиц ("Первой твердой фазой"), биополимерами ("Второй твердой фазой") и/или молекулами масла и гидрофобной поверхностью этого фармацевтического агента.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, способ изготовления этого матрикса обеспечивает образование комплекса, который включает в себя

45 дополнительные нековалентные связи между гидрофильной поверхностью фармацевтического агента, биополимером ("Второй твердой фазой") и полярными группами этих масел.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя может дополнительно включать в себя гидрофильные наночастицы и один или несколько дополнительных усилителей и/или нацеливающих агентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления, объемное отношение между объемом 5 первой твердой фазы и объемом второй твердой фазы может находиться при желаемом отношении для оптимизации защитных свойств этого матричного носителя. Это объемное отношение может быть определено в соответствии со скоростью звука ( $c$ ) каждой твердой фазы. В некоторых вариантах осуществления, это объемное отношение может быть определено в соответствии с уравнением 1:  $V1 \times c1 \leq V2 \times c2$  (уравнение 1);

10 где

$V1$  обозначает объем первой твердой фазы;

$c1$  обозначает скорость звука в первой твердой фазе;

$V2$  обозначает объем второй твердой фазы; и

$c2$  обозначает скорость звука во второй твердой фазе.

15 Согласно некоторым вариантам осуществления, способы приготовления матрикса-носителя включают в себя, по меньшей мере, некоторые из следующих стадий:

активация поверхности второй фазы матрикса-носителя дополнительным размалыванием, вакуумной обработкой, химической или ультразвуковой очисткой или 20 измельчением; смешивание одного или нескольких биополимеров с жидкими маслами под вакуумом или в инертной атмосфере; введение наночастиц в масла и дополнительная вакуумная обработка для удаления воздуха из поверхности этих наночастиц; введение одного или нескольких фармацевтических агентов в чистые масла, масла с гидрофобными наночастицами или масла с биополимером с наночастицами или без наночастиц диоксида кремния, в зависимости от физических свойства (таких как, 25 например, гидрофобность, чувствительность к механическому стрессу) фармацевтического агента; гомогенизация этой системы с учетом чувствительности активного фармацевтического агента к механическому стрессу. Гомогенизация может выполняться при инертной атмосфере с контролируемой температурой, скоростью и временем. Эта гомогенизация или это смешивание могут способствовать уменьшению 30 вязкости этих ингредиентов и стимулировать их упаковку. В некоторых вариантах осуществления, порядок этих стадий изготовления может зависеть от конкретного используемого оборудования и/или от свойств фармацевтического агента.

Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечена композиция матричного носителя для применения в фармацевтической системе добавки, причем эта композиция 35 содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере: первой твердой фазы, содержащей наночастицы, имеющие гидрофобную поверхность, где размер этих наночастиц находится в диапазоне приблизительно 5-1000 нм; второй твердой фазы, содержащей биополимер, имеющий гидрофильные и гидрофобные части; и непрерывной фазы, содержащей масло, ассоциированной с указанной первой и указанной второй 40 твердыми фазами.

Согласно некоторым вариантам осуществления, плотность первой твердой фазы является большей чем  $1,4 \text{ г/см}^3$ . В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы имеют поверхность, модифицированную таким образом, что она является гидрофобной. Эти наночастицы могут быть практически нерастворимыми в воде. Эти наночастицы 45 могут включать в себя наночастицы диоксида кремния. Эти наночастицы могут включать в себя наночастицы коллоидального диоксида кремния. Эти наночастицы могут включать в себя наночастицы оксида цинка. Эти наночастицы могут включать в себя наночастицы углерода. Эти наночастицы могут включать в себя наночастицы

оксида титана. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы могут включать в себя смесь наночастиц, выбранных из диоксида кремния, оксида цинка, оксида титана и углерода.

5 Согласно другим вариантам осуществления, этот биополимер может быть линейным в структуре, циклическим в структуре и/или разветвленным в структуре. Этот биополимер может включать в себя сахарид. Этот биополимер может включать в себя полисахарид. Этот полисахарид может включать в себя крахмал, декстрин, целлюлозу, хитин, альфа-глюкан, бета-глюкан, амилопектин, гликоген, хитозан, циклодекстрин, мукополисахарид или их производные или комбинацию. В некоторых вариантах  
10 осуществления, этот биополимер включает в себя структурный белок. Этот структурный белок может включать в себя структурный белок высокой молекулярной массы. Этот структурный белок может включать в себя фибриллярный белок. Этот структурный белок может включать в себя склеропротейн. Этот структурный белок может включать в себя эластин, коллаген, кератин, фибриноген или любую их комбинацию.

15 Согласно другим вариантам осуществления, это масло может включать в себя одно или несколько природно-встречающихся масел. Это масло может включать в себя неполярное масло, имеющее полярные районы. В некоторых вариантах осуществления, это масло выбрано из группы, состоящей из кунжутного масла, оливкового масла, льняного масла, масла энотеры, силиконового масла и масла облепихи крушиновидной,  
20 пальмового масла или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, это масло может быть выбрано из группы, состоящей из подсолнечного масла, кукурузного масла, соевого масла, масла жожоба, костно-мозгового масла, масла из виноградных косточек, масла лесного ореха, абрикосового масла, масла австралийского ореха, пальмового масла, миндального масла, касторового масла и т.п. или любой их  
25 комбинации. В некоторых вариантах осуществления, это масло может включать в себя ланолин. В некоторых вариантах осуществления, это масло включает в себя синтетическое масло. В некоторых вариантах осуществления, это масло может включать в себя одно или несколько природно-встречающихся масел, одно или несколько синтетических масел или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, это  
30 масло может включать в себя жирный спирт. Этим маслом может быть 2-октилдодеканол. Это масло может быть выбрано из эфира жирной кислоты и фенилсиликона. Это масло может быть выбрано из фенилтриметиконов, дифенилдиметиконов и полиметилфенилсилоксанов. В некоторых вариантах осуществления, масло является по меньшей мере одним воском. В некоторых вариантах  
35 осуществления, это масло может включать в себя облепиховое масло, масло жожоба, оливковое масло или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, это масло может включать в себя оливковое масло, льняное масло, облепиховое масло, кунжутное масло, пальмовое масло или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления это масло может включать в себя масло жожоба, облепиховое масло, кунжутное масло,  
40 оливковое масло или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, это масло может включать в себя воск, масло жожоба, облепиховое масло, кунжутное масло, оливковое масло или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, это масло может включать в себя льняное масло, облепиховое масло, оливковое масло, пальмовое масло или их комбинации.

45 Согласно другим вариантам осуществления, эта композиция может дополнительно включать в себя по меньшей мере один антиоксидант. Этот антиоксидант может включать в себя бета-каротин.

Согласно другим вариантам осуществления, эта композиция может дополнительно

включать в себя аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аргинина, лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и гистидина и их комбинаций и производных.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, объемное отношение между первой твердой фазой и второй твердой фазой определяют в соответствии с уравнением 1:

$$V1 \times c1 \leq V2 \times c2 \text{ (уравнение 1);}$$

где

V1 обозначает объем первой твердой фазы;

c1 обозначает скорость звука в первой твердой фазе;

V2 обозначает объем второй твердой фазы; и

c2 обозначает скорость звука во второй твердой фазе.

Согласно некоторым вариантам, эта композиция может дополнительно включать в себя по меньшей мере один активный фармацевтический агент. Эта композиция может дополнительно включать в себя усилитель. Эта композиция может дополнительно содержать нацеливающий агент. Эта композиция может дополнительно включать в себя один питательный агент.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта композиция может быть адаптирована для перорального введения.

Согласно дополнительным вариантам осуществления, эта композиция может быть адаптирована для парентерального введения.

Согласно дополнительным вариантам, обеспечен способ изготовления композиции матричного носителя для применения в фармацевтической композиции, предусматривающий: смешивание первой твердой фазы с маслом, где эта первая твердая фаза содержит наночастицы, имеющие гидрофобную структуру и размер частиц приблизительно 5-1000 нм; активирование второй твердой фазы, где эта вторая твердая фаза содержит биополимер, имеющий гидрофильную и гидрофобную части; добавление этой активированной второй твердой фазы в масло; и смешивание этого масла, содержащего первую твердую фазу, и масла, содержащего активированную вторую твердую фазу.

В некоторых вариантах осуществления, активирование включает в себя размалывание, вакуумную обработку, химическую обработку, ультразвуковую обработку или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько стадий этого способа могут выполняться в вакууме или в инертной атмосфере.

В некоторых вариантах осуществления, этот способ может дополнительно включать в себя гомогенизацию смеси масла, содержащего первую твердую фазу, и масла, содержащего активированную вторую твердую фазу.

В некоторых вариантах осуществления, этот способ может дополнительно включать в себя созревание композиции матричного носителя в течение приблизительно 1-72 часов. Это созревание может выполняться при температуре в диапазоне приблизительно 1-25°C.

Кроме примерных аспектов и вариантов, описанных здесь, дополнительные аспекты и варианты будут очевидными при ссылке на фигуры и при изучении следующего подробного описания.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ**

Примерные варианты осуществления иллюстрируются в приводимых чертежах. Размерности компонентов и признаков, изображаемых на этих чертежах, обычно

выбраны для удобства и ясности представления и необязательно показаны для сопоставления. Предполагается, что описанные здесь варианты осуществления и чертежи должны рассматриваться скорее иллюстративными, а не ограничивающими. Эти чертежи перечислены ниже.

5 Фигура 1 - LC/MS-хроматограммы проб Инсулина в композиции матриксного носителя в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

Фигуры 2А-В - графики, изображающие уровни глюкозы (мг/дл) и уровни инсулина на протяжении времени (часов) в крови крыс с различными препаратами инсулина.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечена композиция матриксного носителя для применения в фармацевтической композиции/фармацевтической системе доставки с фармацевтическим агентом. Этот матрикс содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере: первой твердой фазы, которая предпочтительно включает в себя наночастицы с размером в диапазоне 5-1000 нм, имеющие гидрофобную  
15 поверхность; второй твердой фазы, предпочтительно биополимера, имеющего как гидрофильный, так и гидрофобный концы; и непрерывной фазы масла, ассоциированного с этими компонентами данной композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта вторая твердая фаза состоит из биополимера, который может быть линейным, разветвленным, циклическим или любой  
20 их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может включать в себя фармацевтическое лекарственное средство (вещество, предназначенное для применения в медицинском лечении, терапии, предотвращении и/или диагностике, связанных с состоянием здоровья). В некоторых вариантах осуществления, этот  
25 фармацевтический агент является питательным агентом (препаратом, предназначенным для дополнения к рациону и обеспечения нутриентов, таких как, например, витамины, минеральные вещества, клетчатка, жирные кислоты или аминокислоты, которые могут отсутствовать или могут не потребляться в достаточном количестве в рационе субъекта). В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является  
30 косметическим агентом (агентом, используемым для лечения, предотвращения связанных с косметикой состояний).

В некоторых вариантах осуществления, композиции матриксного носителя для применения в системе доставки являются подходящими для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления, эти композиции матриксных носителей для  
35 применения в системе доставки являются подходящими для парентерального введения.

В контексте данного описания, предполагается, что следующие слова и фразы обычно имеют указанное ниже значение, за исключением степени, которую контекст, в котором они используются, указывает иным образом.

В данном контексте, термины "нековалентное взаимодействие", "нековалентная  
40 связь" и "нековалентные силы" могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к взаимодействию, также называемому ассоциацией, первого вещества и второго вещества, в котором не образуется ковалентная связь между этими двумя веществами. Не ограничивающими, репрезентативными взаимодействиями являются ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, образование водородной связи и электростатические взаимодействия  
45 (также называемые образованием ионной связи).

В данном контексте, термины "лечение" и "обработка" в отношении заболевания или состояния относятся к использованию стадий для получения благоприятных или желаемых результатов, включающих в себя, но не ограничивающихся ими, смягчение

или устранение одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, уменьшение степени этого заболевания или состояния, предотвращение появления этого заболевания или состояния, задержку или замедление прогрессирования, устранение, ослабление или стабилизацию этого заболевания или состояния, частичную  
5 или полную ремиссию, пролонгированное выживание и другие благоприятные результаты, известные в данной области.

В данном контексте, термин "фармацевтический агент" относится к любому веществу, любой молекуле и т.п., которые могут оказывать действие на одно или несколько  
10 связанных со здоровьем, и/или питанием, и/или косметикой состояний. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтический агент может включать в себя "фармацевтическое лекарственное средство" или комбинацию фармацевтических лекарственных средств. Термин "фармацевтическое лекарственное средство" (взаимозаменяемо называемое здесь "лекарственным средством") относится к веществу, которое может быть предназначено для применения в медицинском лечении, обработке,  
15 предотвращении и/или диагностике связанного со здоровьем состояния (такого как, например, заболевание). Термин "фармацевтическое лекарственное средство" предназначен для включения в него веществ, имеющих фармакологическую, и/или фармацевтическую, и/или биологическую активность. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может включать в себя питательный (алиментарный) агент или комбинацию питательных агентов. Термин "питательный агент" относится к веществу, предназначенному в качестве добавки к рациону и обеспечения нутриентов, таких как, например, витамины, минеральные вещества, клетчатка, жирные кислоты или аминокислоты, которые могут отсутствовать или могут  
20 не потребляться в достаточном количестве в рационе. В некоторых вариантах осуществления этот фармацевтический агент может включать в себя косметический агент или комбинацию косметических агентов. Термин косметический агент относится к веществу, используемому для лечения и/или предупреждения связанных с косметикой состояний. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может включать в себя вещество, используемое для лечения и/или предупреждения связанных с косметикой состояний. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может включать в себя любую комбинацию фармацевтического лекарственного средства, питательного (алиментарного) агента и/или косметического агента.  
25

В данном контексте, термины "фармацевтическая композиция", "система доставки" и "фармацевтическая система доставки" могут использоваться взаимозаменяемо. Эти  
35 термины относятся к любому применимому типу системы добавки/фармацевтической композиции, который может быть использован с матриксным носителем данного описания для доставки фармацевтического агента (определенного здесь).

В данном контексте, термин "тесная смесь" относится к физической смеси по меньшей мере двух компонентов, которые находятся в тесном физическом контакте друг с  
40 другом. Например, один компонент может покрывать другой компонент или один компонент может прикрепляться непосредственно в наружной поверхности частицы, содержащей другой компонент. Альтернативно, материал одного компонента может быть перемешан или переплетен с другим компонентом.

В данном контексте, термин "эффективность (действенность)" относится к дозе  
45 фармацевтического агента, необходимой для получения конкретного эффекта заданной интенсивности в сравнении со ссылочным стандартом. Эффективность является сравнительным, а не абсолютным выражением активности агента. Эффективность лекарственного средства зависит от различных факторов, таких как один или несколько

факторов из биодоступности, нацеливания, времени существования в циркуляции биологических жидкостей и эффективности.

В данном контексте, "ADME" является сокращением в фармакокинетике и фармакологии для Абсорбции, Распределения, Метаболизма и Экскреции вводимого фармацевтического лекарственного средства и описывает размещение фармацевтического лекарственного средства (соединения) в организме. Все четыре критерия ADME могут влиять на уровни лекарственного средства и кинетику экспонирования лекарственного средства тканям и, следовательно, могут влиять на действенность и фармакологическую активность этого соединения в качестве лекарственного средства. Абсорбция может определять биодоступность соединения, тогда как время полужизни лекарственного средства определяется его распределением, метаболизмом и удалением из тела посредством экскреции.

В данном контексте, термин "биодоступность" относится к фракции введенной дозы интактного лекарственного средства, которая достигает системной циркуляции. Биодоступность в большой степени определяется свойствами конкретной лекарственной формы, а не физико-химическими свойствами фармацевтического агента, которые определяют потенциал абсорбции. По определению, когда лекарственное средство вводят внутривенно (IV), его биодоступность равна 100%. При пероральном введении, его биодоступность обычно уменьшается.

Возраст, пол, физическая активность, генетический фенотип, стресс, нарушения (такие как, например, синдромы ахлоргидрии и мальабсорбции), предшествующая хирургия GI (например, хирургия медицины, разрабатывающей методы предупреждения и лечения ожирения), и т.п., могут также влиять на биодоступность лекарственного средства. Химические реакции, которые уменьшают абсорбцию, могут уменьшать биодоступность. Такие реакции включают в себя, например, образование комплекса (например, между тетрациклином и ионами поливалентных металлов), гидролиз кислотой желудочного сока или пищеварительными ферментами (например, гидролиз пенициллина и хлорамфениколпальмитата), конъюгацию в стенки кишечника (например, сульфоконъюгацию изопротеренола), абсорбцию относительно других лекарственных средств (например, дигоксина относительно холестирамина и метаболизм люминальной микрофлоры).

В данном контексте, термин "период полувыведения" относится к продолжительности действия лекарственного средства, т.е. периоду времени, требуемому для уменьшения наполовину концентрации или количества лекарственного средства в теле. Молекула лекарственного средства, которая покидает плазму, может иметь одну или несколько судеб. Например, эта молекула лекарственного средства может быть элиминирована из тела почками или печенью. Удаление лекарственного средства из плазмы известно как клиренс, а распределение этого лекарственного средства в различных тканях тела известно как объемное распределение. Оба из этих фармакокинетических параметров связаны с определением времени полужизни лекарственного средства.

Термин "разветвленные" включает в себя в этом контексте как биополимеры, которые являются природно разветвленными, так и биополимеры, сконструированные таким образом, чтобы быть разветвленными по меньшей мере одной физической обработкой, такой как тепловая или ультразвуковая обработка. Термин "разветвленные" включает в себя также биополимеры, в которых заместитель мономерной субъединицы этого полимера заменен другой ковалентно связанной цепью этого биополимера. В некоторых вариантах осуществления, этот разветвленный биополимер является сшитым. В некоторых вариантах осуществления, этот разветвленный биополимер не является

сшитым.

В данном контексте, термин "сахарид" относится к любому простому углеводу, включающему в себя моносахариды, производные моносахаридов, аналоги моносахаридов и сахара, включающие в себя сахара, которые образуют индивидуальные звенья в полисахариде. В данном контексте, термин "моносахарид" относится к полигидроксиальдегиду (альдозе) или полигидроксикетону (кетозе) и их неполисахаридным производным и аналогам. В этом контексте, термин "полисахарид" относится к полимерам, образованным из приблизительно от 500 до 100000 и более сахаридных звеньев, связанных друг с другом гемиацетальными или гликозидными связями. Этот полисахарид может быть либо прямой цепью, либо разветвленным один раз или множественно разветвленным, где каждая ветвь может иметь дополнительные вторичные ветви, и эти моносахариды могут быть стандартными D- или L-циклическими сахарами в формах пиранозы (6-членного кольца) или фуранозы (5-членного кольца), такими как D-фруктоза и D-галактоза соответственно, или они могут быть производными циклических сахаров, например, аминсахаров, таких как D-глюкозамин, дезоксисахаров, таких как D-фукоза или L-рамноза, сахарофосфатов, таких как D-рибозо-5-фосфат, сахарокислот, таких как D-галактуроновая кислота, или мультидериватизованными сахарами, такими как N-ацетил-D-глюкозамин, N-ацетилнейраминавая кислота (сиаловая кислота), или N-сульфато-D-глюкозамин. При выделении из природных условий препараты полисахаридов содержат молекулы, которые являются гетерогенными по молекулярной массе. Не ограничивающие примеры полисахаридов включают в себя, среди других соединений, галактоманнаны и производные галактоманнана; галакторамногалактуроны, и производные галакторамногалактурона, и галактоарабиногалактурон, и производные галактоарабиногалактурона.

В данном контексте, термин "бета-глюкан" относится к полисахаридам, которые содержат D-глюкопиранозильные звенья, которые связаны вместе (1→3) или (1→4) бета-связями. Бета-глюканы встречаются природно в зерне многих злаков, таких как овес и ячмень. Молекулярная масса молекул бета-глюкана, встречающегося в зерне злаков, равна, например, 200-2000 кДа.

В данном контексте, термин "декстрин" относится к низкомолекулярному углеводу, продуцируемому гидролизом крахмала. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к линейному полимеру  $\alpha$ -(1,4)-связанной D-глюкозы, начинающемуся с  $\alpha$ -(1,6)-связи, или его смеси. Декстрины широко доступны коммерчески и могут быть получены *inter alia* расщеплением разветвленного амилопектина или гликогена  $\alpha$ -амилазой. Не ограничивающим примером декстрина является мальтодекстрин. Но известны многочисленные типы декстрина, и эти различные типы могут быть использованы в других вариантах осуществления.

В данном контексте, термин "фибриллярный полимер" относится к полимеру в форме сети дискретных нитевидных участков. В этом контексте, термин "клетчатка" и "диетическая клетчатка" относится к соединениям, включающим в себя, но не ограничивающимся ими, неперевариваемый остаток, полисахариды клеток растений и лигнин, все из которых устойчивы к гидролизу пищеварительными ферментами человека. Не ограничивающие примеры клетчаток являются членами, выбранными из гуаровой смолы, пектина, фруктоолигосахаридов и их производных. Малые количества других неперевариваемых соединений, таких как фитаты, танины, сапонины и кутин, могут быть включены в диетическую клетчатку, так как эти соединения являются неперевариваемыми и ассоциированы с полисахаридами диетической клетчатки.

В данном контексте, термин "диоксид кремния" относится к диоксиду кремния. Диоксид кремния широко признается в качестве безопасной пищевой добавки (Thirteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, FAO Nutrition Meetings Report Series; from the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives meeting in Rome, 5 May 27 - June 4, 1969).

В данном контексте, термин "силикат" относится к соединению, содержащему кремний и кислород, например, в тетраэдральных звеньях  $\text{SiO}_4$ . В других вариантах осуществления, этот термин относится к соединению, содержащему анион, в котором по меньшей мере один центральный атом кремния окружен электроотрицательными 10 лигандами. Не ограничивающими, репрезентативными примерами силикатов являются гексафторсиликат, силикат натрия ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ), алюмосиликаты и силикаты магния.

В данном контексте, термин "воск" обозначает липофильное соединение, которое является твердым при комнатной температуре ( $25^\circ\text{C}$ ), имеющим точку плавления  $\geq 30^\circ\text{C}$ , которая может быть равной до  $120^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение обеспечивает композицию матричного носителя, которая включает в себя фармакологически инертные наночастицы, в нековалентной ассоциации с биополимером и липидом, содержащим неполярные и полярные связи, с фармацевтическим агентом, где эти инертные 20 наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, и где диаметр этих наночастиц находится между 1-1000 нанометрами, и где этот биополимер включает в себя комбинацию разветвленных и неразветвленных биополимеров, и где этот липид включает в себя смесь синтетических и/или природных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, которые ассоциированы с наночастицами, биополимером или углеводом и включают в себя фармацевтический агент и, в некоторых случаях, усилитель и/или 25 нацеливающий агент. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, данное изобретение обеспечивает композицию матричного носителя, содержащую фармакологически инертные наночастицы, в нековалентной ассоциации с биополимером, где эти инертные наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, и где диаметр этих наночастиц находится между 1-1000 нанометрами, и этот комплекс наночастица-биополимер ассоциирован с маслом, и где диаметр наночастиц этой композиции матричного носителя находится между 100-500 нанометрами (нм). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, диаметр частиц этой композиции матричного носителя находится между 100-50000 35 нм. В другом варианте осуществления, масляная фаза этой композиции матричного носителя содержит множество масел. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

В другом варианте осуществления, эта композиция матричного носителя удерживается вместе нековалентными силами. В другом варианте осуществления, без 40 желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что нековалентные силы между компонентами этой матричной композиции позволяют матричной композиции самособираться при смешивании этих компонентов вместе, как описано здесь. В другом варианте осуществления, этот матричный носитель включает в себя две твердые фазы, содержащие по меньшей мере два твердых 45 фармакологически инертных материала (наночастицы и биополимеры) с разными свойствами. В другом варианте осуществления, эти нековалентные силы заставляют эти наночастицы и биополимер образовать смесь. В другом варианте осуществления, эта матричная композиция обнаруживает упорядоченную, фрактальную структуру.

Каждая возможность представляет отдельный вариант данного изобретения. Структура и композиция этого матричного носителя может позволить применение этого матричного носителя в различных способах введения, например, посредством перорального введения, посредством парентеральных способов, местных способов и т.п.

В другом варианте осуществления, без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что энергия нековалентных связей между фармацевтическим агентом и матричным носителем может быть меньшей чем приблизительно 10 ккал на моль (например, в диапазоне приблизительно 1-5 ккал на моль). Эта величина выше, чем энергия тепловой флуктуации при 37°C (приблизительно 0,615 ккал на моль), которая является достаточной для сохранения или защиты фармацевтического агента в желудочно-кишечном тракте. Эта энергия является относительно близкой, например, энергии связи между инсулином и его рецептором. Это может обеспечивать возможный контроль фармакокинетики и фармакодинамики фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель может обеспечивать защиту от биodeградации фармацевтического агента при 37°C в желудке (кислотным раствором пепсина и другими ферментами) и тонкой кишке (нейтральным раствором панкреатических ферментов, солями желчных кислот и т.д.) в течение более 8 часов.

В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель может высвобождать фармацевтические агенты вследствие действия синтетических поверхностно-активных веществ (таких как, например, TWEEN 20, TWEEN 80 и т.п.) или природных поверхностно-активных веществ биологических жидкостей (таких как, например, кровь, лимфа, интерстициальная жидкость и т.п.).

В другом варианте осуществления, комплекс наночастица-биополимер диспергирован в масляной фазе этой матричной композиции. В другом варианте осуществления, эта масляная фаза импрегнирована комплексом наночастица-биополимер этой матричной композиции. Как описано здесь, данное изобретение обеспечивает композиции, в которых наночастицы и биополимер образуют матрикс, который импрегнирован и полностью окружен масляной фазой. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

Масло, имеющее состоящий из частиц материал, ассоциированный с ним, обозначает состоящий из частиц материал, который находится в контакте с маслом. Например, "ассоциированный с" может включать в себя заделанный, диспергированный, погруженный, суспендированный и т.п. в этом масле. Эта композиция в целом не должна быть обязательно однородной в отношении распределения содержащего частицы материала. Скорее, этот состоящий из частиц материал способен быть заделанным, диспергированным, погруженным, суспендированным и т.п. в масле при перемешивании. Этот состоящий из частиц материал не должен быть обязательно полностью однородным и скорее характеризуется содержанием его ингредиентов, описанных здесь, и его контактом с маслом данного изобретения. Композиции, в которых этот состоящий из частиц материал является агломерированным, находятся в объеме данного изобретения.

#### Композиция матричного носителя

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, обеспечена композиция матричного носителя для применения в фармацевтической композиции для введения, содержащая межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного биополимера, наночастиц и по меньшей мере одного масла. Введение может включать в себя различные способы введения, такие как, например, но не только: пероральное введение,

парентеральное введение, местное введение и т.п.

Эта межмолекулярная ассоциация может осуществляться спонтанно, и приводить к образованию стабильных структур. Ход этого процесса ассоциации и свойства полученного продукта могут зависеть от природы этих компонентов и/или от условий, при которых осуществляется эта ассоциация.

Согласно некоторым вариантам осуществления, объемное отношение между первой твердой фазой и объемом второй твердой фазы может находиться в желаемом соотношении для оптимизации защитных свойств этого матричного носителя.

Соотношение объема первой твердой фазы и объема второй твердой фазы может быть определено в соответствии со скоростью звука (с) каждой твердой фазы следующим образом:

Скорость звука (с) в этом материале является функцией его плотности:  $c = \sqrt{C/\rho}$ ; где с - скорость звука; С - коэффициент жесткости; ρ - плотность

Таким образом, соотношение объемов второй и первой твердых фаз может быть рассчитано в соответствии со следующим уравнением (уравнением 1):

$V1 \times c1 \leq V2 \times c2$  (Уравнение 1);

где V1 - объем первой твердой фазы; с1 - скорость звука в первой твердой фазе; V2 - объем второй твердой фазы; с2 - скорость звука во второй твердой фазе.

В некоторых вариантах осуществления, эта межмолекулярная ассоциация содержит сеть нековалентных взаимодействий между по меньшей мере одним биополимером, наночастицами, и по меньшей мере одним маслом. То есть указанные компоненты могут удерживаться вместе нековалентными силами. В некоторых вариантах осуществления, без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что нековалентные силы способны заставлять эти компоненты самособираться при смешивании этих компонентов вместе. В некоторых вариантах осуществления, опять без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что эти нековалентные силы заставляют эти наночастицы и биополимер образовывать тесную смесь. В некоторых вариантах осуществления, опять без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что эта ассоциация приводит к упорядоченной, фрактальной структуре.

В некоторых вариантах осуществления, без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что описанные здесь композиции матричных носителей могут быть превращены в пищеварительную систему в отношении частиц, меньших по размеру, но сходных по структуре с исходной композицией, которые абсорбируются подобно каплям жира и подобно хиломикронам, достигают кровотока с подверганием пресистемному метаболизму или без подвергания пресистемному метаболизму в печени.

В некоторых вариантах осуществления, без желая связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что энергия нековалентных связей между фармацевтическим агентом и матричным носителем может быть меньше приблизительно 10 ккал на моль (например, в диапазоне приблизительно 1-5 ккал на моль). Эта величина выше, чем энергия тепловой флуктуации при 37°C (приблизительно 0,615 ккал на моль), которая является достаточной для сохранения или защиты фармацевтического агента в желудочно-кишечном тракте. Эта энергия является относительно близкой, например, энергии связи между инсулином и его рецептором. Это может обеспечивать возможный контроль фармакокинетики и фармадинамики фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, этот матричный

носитель может обеспечивать защиту от биодegradации фармацевтического агента при 37°C в желудке (кислотным раствором пепсина и другими ферментами) и тонкой кишке (нейтральным раствором панкреатических ферментов, солями желчных кислот и т.д.) в течение более 2 часов. В некоторых вариантах осуществления, матриксный носитель  
5 обеспечивает защиту в течение более 4 часов, более 6 часов, более 8 часов, более 12 часов, более 16 часов. В некоторых вариантах осуществления, этот матриксный носитель может высвободить и сохранять активность фармацевтического агента после  
10 обработки поверхностно-активными веществами, которые могут вызывать разборку этого матриксного комплекса, ассоциированного посредством нековалентных связей (как демонстрируется дополнительно в примере 7).

Согласно некоторым вариантам осуществления, без желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что описанные здесь композиции матриксных носителей могут обеспечивать защиту фармацевтического агента от внешней среды. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь  
15 композиции матриксных носителей могут позволить пероральную доставку фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь композиции матриксных носителей могут модулировать фармакокинетику и/или фармакодинамику фармацевтических агентов, вводимых посредством перорального и/или парентерального способа в сравнении с другими способами введения и/или  
20 применением других фармацевтических композиций и готовых форм.

В некоторых вариантах осуществления, эта межмолекулярная ассоциация содержит сеть нековалентных взаимодействий между по меньшей мере одним биополимером, наночастицами и по меньшей мере одним маслом, где имеются дополнительно одна или несколько ковалентных связей между по меньшей мере одним биополимером и  
25 наночастицами, и/или по меньшей мере между одним биополимером и по меньшей мере одним маслом, и/или между по меньшей мере одним маслом и наночастицами. Например, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, часть, по меньшей мере, некоторых из наночастиц или, более конкретно, наночастиц диоксида кремния, ковалентно связаны с биополимером в соответствии со способами, известными  
30 квалифицированным в данной области специалистам.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер и/или наночастицы диспергированы по меньшей мере в одном масле. В некоторых вариантах осуществления, биополимер и/или наночастицы суспендированы по меньшей мере в одном масле. В некоторых вариантах осуществления, биополимер и/или наночастицы встроены по  
35 меньшей мере в одно масло. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно масло импрегнировано биополимером и/или наночастицами. В некоторых вариантах осуществления, эти ассоциированные наночастицы и биополимер образуют матрикс, который импрегнирован и окружен по меньшей мере одним маслом. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы и биополимер ассоциированы  
40 иным образом по меньшей мере с одним маслом.

В некоторых вариантах осуществления, обеспечена фармацевтическая композиция матриксного носителя с фармацевтическим агентом, где этот матрикс содержит межмолекулярную ассоциацию, по меньшей мере:

- 1) первой твердой фазы, предпочтительно наночастиц с размером в диапазоне 5-1000  
45 нм, имеющих гидрофобную поверхность;
- 2) второй твердой фазы, предпочтительно биополимера, имеющего как гидрофильную, так и гидрофобную части;
- 3) непрерывной фазы масла, ассоциированного с компонентами фармацевтической

композиции матричного носителя.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя не должна быть обязательно гомогенной, но скорее может характеризоваться содержанием ее описанных здесь ингредиентов.

5 Согласно некоторым вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя является суспензией. В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя является эмульсией. В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель образует в водной среде эмульсию на основе воды, в которой неполярная фаза является суспензией.

10 В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя является агломерированной.

В некоторых вариантах осуществления, масса по меньшей мере одного биополимера может быть по меньшей мере равной массе наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, масса по меньшей мере одного биополимера может быть большей, чем  
15 масса наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, масса по меньшей мере одного биополимера может быть по меньшей мере в два раза большей, чем масса наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, масса по меньшей мере одного биополимера может быть в пять раз большей, чем масса наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, масса по меньшей мере одного биополимера может быть  
20 по меньшей мере в десять раз большей, чем масса наночастиц. В некоторых вариантах осуществления масса по меньшей мере одного биополимера может быть по меньшей мере в 100 раз большей, чем масса наночастиц.

В некоторых вариантах осуществления этот матричный носитель содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного биополимера, наночастиц  
25 диоксида кремния и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного биополимера, содержащего полисахарид, наночастиц и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель содержит  
30 межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного биополимера, содержащего разветвленный полисахарид, наночастиц диоксида кремния и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, этот матричный носитель содержит межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного биополимера, содержащего  
35 разветвленный полисахарид, наночастиц и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя не состоит из наночастиц кремния, имеющего гидрофобную поверхность, полисахарида и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, когда композиция матричного носителя  
40 должна использоваться для перорального введения инсулина, эта композиция матричного носителя не содержит в ее составе оливкового масла, диетической клетчатки, наночастиц кремния, облепихового масла и кунжутного масла. В некоторых вариантах осуществления, когда композиция матричного носителя должна использоваться для перорального введения инсулина, эта композиция матричного  
45 носителя не содержит в ее составе оливкового масла, полисахаридов риса, наночастиц диоксида кремния, облепихового масла и масла энотеры. В некоторых вариантах осуществления, когда эта композиция матричного носителя должна использоваться для перорального введения инсулина, эта композиция матричного носителя не содержит



должна использоваться для перорального введения Ритуксана, эта композиция матриксного носителя не содержит в ее составе облепихового масла, оливкового масла, хитина, амилопектина, наночастиц диоксида кремния и пчелиного воска.

5 В некоторых вариантах осуществления, когда эта композиция матриксного носителя должна использоваться для перорального введения ДНКазы, эта композиция матриксного носителя не содержит в ее составе масла жожоба, облепихового масла, полисахаридов риса, наночастиц диоксида кремния, оливкового масла и кунжутного масла. В некоторых вариантах осуществления, когда эта композиция матриксного носителя должна использоваться для перорального введения ДНКазы, эта композиция  
10 матриксного носителя не содержит в ее составе масла жожоба, облепихового масла, диетической клетчатки, наночастиц диоксида кремния, оливкового масла и кунжутного масла.

В некоторых вариантах осуществления, когда эта композиция матриксного носителя должна использоваться для перорального введения РНКазы, эта композиция  
15 матриксного носителя не содержит в ее составе полисахаридов риса, наночастиц диоксида кремния, льняного масла, облепихового масла, оливкового масла, кунжутного масла, L-глутаминовой кислоты, глицина, L-лизина и L-аргинина.

В некоторых вариантах осуществления, когда фармацевтический агент является белком или пептидом, имеющим терапевтическую активность, эта фармацевтическая  
20 композиция не содержит в ее составе наночастиц диоксида кремния, имеющих гидрофобную поверхность, полисахарида и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент не является белком или пептидом, имеющим терапевтическую активность.

#### Первая твердая фаза - Наночастицы

25 Наночастицы будут обычно иметь поверхность, способную образовывать межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере с одним биополимером с маслом. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы имеют гидрофобную поверхность. Ссылка на "гидрофобную" поверхность, в некоторых вариантах осуществления, указывает на то, что по меньшей мере 40% поверхности наночастиц  
30 является гидрофобной (например, по меньшей мере 50%, 50-60%, 60-70% или 70-100%), а остальная часть этой поверхности является негидрофобной.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы имеют поверхность, модифицированную таким образом, что она является гидрофобной, и, в некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере 40% поверхности наночастиц является  
35 гидрофобной (например, по меньшей мере 50%, 50-60%, 60-70% или 70-100%), а остальная часть этой поверхности является негидрофобной. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы модифицируют покрытием этой поверхности углеводородом. В некоторых вариантах осуществления, это нанесение покрытия вызывает экспонирование (выставление) наночастицами молекул углеводорода на их поверхности. В некоторых  
40 вариантах осуществления, эти углеводородные части выбраны из метила, этила, пропила, изопрпила, бутила, изобутила, трет-бутила, пентила и изопентила. В некоторых вариантах осуществления, это нанесение покрытия вызывает экспонирование (выставление) наночастицами метильных групп на их поверхности.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются наночастицами  
45 диоксида кремния, применение которых известно в данной области, как описано, например, в Патентах США 6322765 и 6698247.

В некоторых вариантах осуществления, эти инертные наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, где по меньшей мере 80% диоксида кремния являются

гидрофобным диоксидом кремния. В некоторых вариантах осуществления, эти инертные наночастицы включают в себя наночастицы диоксида кремния, где по меньшей мере 95% этого диоксида кремния являются гидрофобным диоксидом кремния.

В некоторых вариантах осуществления, плотность первой твердой фазы может быть  
5 большей чем  $1,2 \text{ г/см}^3$ . В некоторых вариантах осуществления, плотность первой твердой фазы может быть большей чем  $1,3 \text{ г/см}^3$ . В некоторых вариантах осуществления, плотность первой твердой фазы может быть большей чем  $1,4 \text{ г/см}^3$ . В некоторых вариантах осуществления, плотность первой твердой фазы может быть большей чем  
10  $1,5 \text{ г/см}^3$ .

Способы придания гидрофобной поверхности наночастицам хорошо известны в данной области, а также описаны здесь. В некоторых вариантах осуществления, поверхность наночастицы, например, когда эта наночастица содержит коллоидальный диоксид кремния, может быть химически модифицирована для уменьшения количества  
15 силаноловых групп. Например, силаноловые группы могут быть заменены гидрофобными группами с получением гидрофобного диоксида кремния. Этими гидрофобными группами могут быть: триметилсилоксигруппы, которые получают, например, обработкой коллоидального диоксида кремния в присутствии гексаметилдисилазана. Обработанные таким образом диоксиды кремния известны как  
20 "силилат диоксида кремния" в соответствии с CTFA (6-е издание, 1995). Они продаются, например, под названиями "Aerosil R812®" компанией Degussa и "CAB-OSIL TS-530®" компанией Cabot; диметилсилилокси- или полидиметилсилоксановые группы, которые получают, например, обработкой коллоидального диоксида кремния в присутствии полидиметилсилоксана или диметилдихлорсилана. Обработанные таким образом  
25 диоксиды кремния известны как "диметилсилилат диоксида кремния" в соответствии с CTFA (6-е издание, 1995). Они продаются, например, под названиями "Aerosil R972®", "Aerosil R974®" компанией Degussa, "CAB-O-SIL TS-610®" и "CAB-O-SIL TS-720®", компанией Cabot.

Другие способы для придания гидрофобной поверхности наночастицам хорошо  
30 известны в данной области, и описаны в различных документах, таких как, например: Chung et al. (Hydrophobic modification of silica nanoparticle by using aerosol spray reactor. Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 236 (2004) 73-79); Fu X, et al. (Physicochem. Eng. Aspects 179: 65, 2001); Krysztafkiewicz A, et al. (Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects 173:73, 2000); Jean J and Yang S, J (Am. Ceram. Soc. 83(8): 1928, 2000); Zhang J and  
35 Gao L. (Ceram. Int. 27: 143, 2001); US Patent applications: US 2007/0172426, US 2006/0053971, US 2007/0098990.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются практически нерастворимыми в воде. Термин "практически нерастворимое" относится к веществу, имеющему растворимость, меньшую 100 частей на миллион (масса/масса) (м.д.). В  
40 некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 200 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 80 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 60 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 50 м.д. В некоторых вариантах  
45 осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 40 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 30 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 20 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин

относится к растворимости, меньшей чем 15 м.д. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к растворимости, меньшей чем 10 м.д.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются фармакологически инертными. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы состоят из веществ, которые обычно считаются безопасными (GRAS). В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются нетоксичными. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются нетератогенными. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются биологически инертными.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы диоксида кремния. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы коллоидального диоксида кремния.

Термин "наночастицы диоксида кремния" относится, например, к наночастицам, выбранным из диоксида кремния, силикатов и их комбинаций.

Наночастицы диоксида кремния являются доступными коммерчески, например, в виде чистого на 99,99%, тонко измельченного диоксида кремния. Квалифицированным в данной области специалистам будет понятно, что могут быть использованы более низкие степени чистоты диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются единственным типом. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются множественными типами наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы являются смесью наночастиц диоксида кремния и других типов наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, по существу все эти наночастицы являются наночастицами диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы оксида цинка.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат углеродные наночастицы.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы оксида титана.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы, иные, чем наночастицы диоксида кремния, но имеющие жесткость, сходную с жесткостью наночастиц диоксида кремния.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат смесь наночастиц, выбранных из диоксида кремния, оксида цинка, оксида титана и углерода.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы серебра и/или компаундированные наночастицы серебра.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы золота и/или компаундированные наночастицы золота.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат наночастицы платины и/или компаундированные наночастицы платины.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы содержат смесь наночастиц из золота, платины и серебра и любую их комбинацию или компаунды.

В некоторых вариантах осуществления, средний диаметр этих наночастиц равен 1-800 нанометрам (нм). В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 2-400 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 2-300 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 3-200 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр наночастиц равен 4-150 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 4-100 нм. В

некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 1-100 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 5-50 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 5-40 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 5-30 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 7-40 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 6-25 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр равен 10-11 нм. В некоторых вариантах осуществления, этот средний диаметр наночастиц равен 5-600 нм.

В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 5 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 6 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 7 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 8 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 9 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 10 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 12 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 14 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 16 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 18 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр равен приблизительно 20 нм. В некоторых вариантах осуществления, усредненный диаметр является другим диаметром, находящимся в пределах диапазона, описанного здесь.

В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы имеют температуру плавления, находящуюся в диапазоне, подходящем для описанных здесь композиций матричных носителей. В некоторых вариантах осуществления, эти наночастицы имеют температуру плавления ( $T_m$ ) более 600°C. В некоторых вариантах осуществления,  $T_m$  равна 600-4500°C, например, в некоторых вариантах осуществления,  $T_m$  равна 800-4500°C. В некоторых вариантах осуществления,  $T_m$  равна любой  $T_m$ , находящейся в описанном здесь диапазоне.  $T_m$  может быть определена с использованием способов, хорошо известных для определения температур плавления для металлов и наночастиц.

#### Вторая твердая фаза - Биополимер (Биополимеры)

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта вторая фаза матричного носителя может включать в себя один или несколько биополимеров.

Согласно некоторым вариантам осуществления, биополимеры, используемые в способах и композициях данного изобретения, могут включать в себя любой биополимер, известный в данной области. Например, этот биополимер может включать в себя линейный полимер, разветвленный полимер, неразветвленный полимер, циклический полимер и т.п. Этот биополимер может быть природно-встречающимся, полусинтетическим или синтетическим биополимером. В некоторых вариантах осуществления этот биополимер может включать в себя мономер, димер, олигомер и/или полимер. В некоторых примерных вариантах осуществления, этот биополимер включает в себя сахарид (углевод). В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер включает в себя полисахарид.

В некоторых вариантах осуществления, "Вторая твердая фаза" содержит как гидрофильные, так и гидрофобные остатки/части/области. В некоторых вариантах осуществления, эти гидрофильные и гидрофобные остатки взаимодействуют с гидрофобными и/или гидрофильными областями соответственно фармацевтического

агента и/или компонентов "Второй твердой фазы" и/или наночастиц ("Первой твердой фазы").

В некоторых вариантах осуществления, используется один биополимер. В других вариантах осуществления, используется более чем один биополимер. В некоторых вариантах осуществления этот биополимер является линейным в структуре. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер является циклическим в структуре. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер является разветвленным в структуре.

В некоторых вариантах осуществления, "Вторая твердая фаза" имеет температуру плавления ( $T_m$ ) ниже  $400^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  ниже  $350^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  ниже  $300^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  ниже  $250^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  ниже  $200^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  ниже  $150^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  равна  $100\text{-}400^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, эта  $T_m$  равна любой  $T_m$ , находящейся в описанном здесь диапазоне.  $T_m$  может быть определена с использованием стандартных способов, известных в данной области, для анализа температур плавления полимеров.

В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер является сахаридом. Этот сахарид является, в некоторых вариантах осуществления, природно-встречающимся сахаридом. В некоторых вариантах осуществления, этот сахарид является синтетическим сахаридом.

В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит полисахарид. Биополимеры, такие как полисахариды, были известны в данной области в качестве эксципиентов в пероральных лекарственных формах, как описано, например, в Патенте США 6667060 и заявке на патент США 2004/0115264. Этот полисахарид содержит, в некоторых вариантах осуществления, природно-встречающийся полисахарид. В некоторых вариантах осуществления, этот полисахарид содержит синтетический полисахарид. Не ограничивающие примеры синтетических полисахаридов могут быть найдены в US 6528497 и в Okada M. et al. Polymer journal, 15 (11); 821-26 (1983). В некоторых вариантах осуществления, этот полисахарид может быть полусинтетическим. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит по меньшей мере один положительно заряженный полисахарид. Но независимо от того, является ли этот полисахарид природно-встречающимся, полусинтетическим или синтетическим, он является биополимером в используемом здесь смысле этого термина.

В некоторых вариантах осуществления, этот полисахарид содержит разветвленный полисахарид. Этот термин вполне понятен квалифицированным в данной области специалистам и может относиться к любому количеству и любой структуре ветвей в этом полисахариде. В некоторых вариантах осуществления, этот полисахарид содержит природно-встречающийся разветвленный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления, этот полисахарид содержит синтетический разветвленный полисахарид.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя неразветвленный биополимер. Термин "неразветвленный биополимер" относится к линейному или циклическому биополимерам. Не ограничивающие примеры неразветвленных биополимеров включают в себя, но не ограничиваются ими, например, глюкозаминогликаны (GAG) или мукополисахариды, которые являются длинными неразветвленными полисахаридами, состоящими из повторяющегося дисахаридного звена, циклодекстрина, и т.п.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может

включать в себя углевод, выбранный из нутриозы, мальтсорба, ксилита, маннита, полисахарида риса, крахмала, декстрина, целлюлозы, хитина, альфа-глюкана, бета-глюкана, амилопектина, гликогена, хитозана, глюкозаминогликанов (GAG), мукополисахаридов и их производных.

5 В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, содержащий крахмал. Не ограничивающими примерами крахмала являются кукурузный крахмал, рисовый крахмал, пшеничный крахмал, рафинированный (*purum*) крахмал и крахмал из водорослей. В некоторых вариантах осуществления, этим крахмалом является любой другой крахмал, известный в данной области.

10 В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, содержащий декстрин. Термин "декстрин" в другом варианте осуществления относится к низкомолекулярному углеводу, получаемому посредством гидролиза крахмала. В другом варианте осуществления, этот термин 15 относится к линейному полимеру  $\alpha$ -(1,4)-связанной D-глюкозы, начинающемуся с  $\alpha$ -(1,6)-связи, или его смеси. Декстрины широко коммерчески доступны и могут быть легко получены *inter alia* расщеплением разветвленного амилопектина или гликогена  $\alpha$ -амилазой. Не ограничивающим примером декстрина является мальтодекстрин, имеющий структуру, представленную ниже. В другом варианте осуществления, этим 20 декстрином является любой другой декстрин, известный в данной области. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, содержащий целлюлозу. Не ограничивающим примером целлюлозы является  $\alpha$ -целлюлоза. В других вариантах осуществления, этой целлюлозой 25 является любая другая целлюлоза, известная в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, содержащий хитин. Неограничивающий пример хитина имеет молекулярную формулу  $(C_8H_{13}NO_5)_n$ . В других вариантах осуществления, этим хитином является любой другой хитин, известный в данной области.

30 В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, содержащий альфа-глюкан. Альфа-глюканы могут быть линейными или разветвленными полимерами глюкозы с альфа 1-2, альфа 1-3, альфа 1-4 и/или альфа 1-6 гликозидными связями. Например, альфа-глюканы, такие как альфа-амилоза, полученные из растений, являются неразветвленными линейными полимерами 35 глюкозы с альфа 1-4 гликозидными связями, и альфа-глюканы, такие как амилопектин, полученные из растений, являются полимерами глюкозы с альфа 1-4 гликозидными связями в скелете и альфа 1-6 связями в точках ветвления. В других вариантах осуществления, альфа-глюкан является любым альфа-глюканом, известным в данной области.

40 В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, который является бета-глюканом. "Бета-глюканом" называют полисахариды, которые содержат D-глюкопиранозильные звенья, которые связаны вместе (1 $\rightarrow$ 3) или (1 $\rightarrow$ 4) бета-связями. Бета-глюканы встречаются в природе в зернах многих злаков, таких как овес и ячмень, и в грибах (в съедобных грибах), и, 45 как предполагается в клинических исследованиях и в исследованиях на животных, они увеличивают некоторые аспекты иммунной системы. Кроме того, исследования предполагают, что полисахариды съедобных грибов могут быть также способны усиливать функцию дендритных клеток. Молекулярная масса молекул бета-глюканов,

встречающихся в злаках, равна обычно 200-2000 кДа. Не ограничивающим примером бета-глюкана является Лентинан, который выделен из гриба ши(и)таке. В другом варианте осуществления, этим бета-глюканом является любой другой бета-глюкан, известный в данной области. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения. Дополнительным примером бета-глюкана является 346210  $\beta$ -Глюкан, выделенный из *Saccharomyces cerevisiae* (Calbiochem production, 9008-22-4 Ref. в каталоге Merck chemicals).

В некоторых вариантах осуществления, биополимер Второй твердой фазы может включать в себя полисахарид, который является гликозаминогликаном (GAG) или мукополисахаридом, которые являются длинными неразветвленными полисахаридами, состоящими из повторяющегося дисахаридного элементарного звена. Это повторяющееся элементарное звено может включать в себя гексозу (шестиуглеродный сахар) или гексуриновую кислоту, связанную с гексозамином (шестиуглеродным сахаром, содержащим азот). Некоторые цепи GAG могут быть ковалентно связаны с белком с образованием протеогликанов; исключением является GAG гиалуронан, который уникально синтезируется без белковой сердцевины и "растягивается" ферментами на клеточной поверхности во внеклеточном пространстве. Некоторые примеры использования гликозаминогликана в природе включают в себя гепарин в качестве антикоагулянта, гиалуронан в качестве компонента в смазывающем веществе синовиальной жидкости в суставах тела и хондроитины, которые могут быть обнаружены в соединительных тканях, хряще и сухожилиях. Члены семейства гликозаминогликанов варьируются в типе элементарного звена, гексозамина, гексозы или гексуриновой кислоты, которые они содержат (например, глюкуроновой кислоты, идуроновой кислоты, галактозы, галактозамина, глюкозамина). Они также варьируются в геометрии гликозидной связи. Примерные GAG включают в себя такие GAG, но не ограничивающиеся ими, как: 385908 гиалуроновая кислота, натриевая соль, *Streptococcus* sp., Природный мукополисахарид высокой вязкости с чередующимися  $\beta$ 1,3-глюкуронидными и  $\beta$ 1,4-глюкозаминидными связями. Основной гликозаминогликан в жидкостях соединительной ткани, Лиофилизированный порошок, (CAS 9067-32-7, Calbiochem), полисахариды съедобных грибов (фармацевтической категории), такие как, например, лишайник, кордицепс и т.п.

В некоторых вариантах осуществления, эта по меньшей мере одна наночастица ("Первая твердая фаза") и этот по меньшей мере один биополимер ("Вторая твердая фаза"), которые межмолекулярно ассоциированы, являются состоящим из частиц материалом.

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать в себя биополимер, содержащий фибриллярный биополимер, например диетическую клетчатку. Биополимеры могут быть либо природно фибриллярными, либо изготовленными фибриллярными с использованием физической и химической обработки. В некоторых вариантах осуществления, диетическая клетчатка содержит водорастворимую клетчатку. В некоторых вариантах осуществления, диетическая клетчатка содержит линейную растворимую клетчатку.

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать в себя биополимер, содержащий мукополисахарид (такой как, например, сертифицированные медицинские мукополисахариды съедобных грибов Aloha Medicinals Inc).

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать в себя биополимер, содержащий структурный белок.

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать в себя биополимер, который может содержать либо один, либо множество типов биополимеров. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит два или более типов биополимеров. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер  
5 содержит три или более типов биополимеров. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит четыре или более типов биополимеров. В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит более четырех типов биополимеров.

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать  
10 в себя биополимер, содержащий разветвленный биополимер, и/или линейный биополимер, и/или циклический биополимер. В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" включает в себя биополимер, который содержит разветвленный углевод и линейный углевод и/или циклический углевод. В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" включает в себя биополимер,  
15 который содержит разветвленный углевод и линейный углевод и/или циклический углевод и/или любую их комбинацию. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, эта "Вторая твердая фаза" может включать в себя биополимер, содержащий разветвленный биополимер и циклический биополимер.  
20 В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер содержит разветвленный полисахарид и циклический полисахарид. В некоторых вариантах осуществления, этот циклический полисахарид содержит циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления, этот циклодекстрин выбран из  $\alpha$ -циклодекстрина,  $\beta$ -циклодекстрина,  $\gamma$ -циклодекстрина и их производных. Неограничивающим примером такой комбинации является полисахарид на основе крахмала, такой как, но не ограничивающийся ими:  
25 амилопектин, и/или нутриоза, и/или циклодекстрин, такой как, например, бета-Циклодекстрин.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный биополимер и высокомолекулярный структурный белок. В некоторых  
30 вариантах осуществления, этот биополимер содержит разветвленный полисахарид и высокомолекулярный структурный белок.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит линейный биополимер и циклический биополимер. В некоторых вариантах осуществления этот биополимер содержит линейный полисахарид и циклический  
35 полисахарид. В некоторых вариантах осуществления, этот линейный полисахарид выбран из клетчатки, хитина, глюканов и целлюлозы.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный биополимер, циклический биополимер и линейный биополимер. В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит  
40 разветвленный полисахарид, циклический полисахарид и линейный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления, этот циклический полисахарид содержит циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления, этот линейный полисахарид выбран из хитина, глюканов, клетчатки, мальтсорба и целлюлозы.

В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит  
45 разветвленный биополимер, циклический биополимер и структурный белок. В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный полисахарид, циклический полисахарид и структурный белок. В некоторых вариантах осуществления, этот разветвленный полисахарид содержит амилопектин. В некоторых

вариантах осуществления, этот циклический полисахарид является циклодекстрином, например,  $\alpha$ -Циклодекстрином. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок выбран из меланина и кератина, причем в некоторых вариантах осуществления этот кератин находится в нейтральной-основной (кератин 1-8) или в

5

кислотной (кератин 9-20) формах. В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный биополимер, структурный белок и нерастворимую клетчатку. В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный полисахарид, структурный белок и нерастворимую клетчатку. В

10

некоторых вариантах осуществления, этот разветвленный полисахарид является амилопектином. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок является кератином. В некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный биополимер, линейный биополимер и нерастворимую клетчатку. В

15

некоторых вариантах осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" содержит разветвленный полисахарид, линейный полисахарид и нерастворимую клетчатку. В некоторых вариантах осуществления, этот разветвленный полисахарид является амилопектином. В некоторых вариантах осуществления, этот линейный полисахарид является хитином. В некоторых вариантах осуществления, без желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что применение выбранного биополимера "Второй твердой фазы" (или любой комбинации биополимеров) может предоставлять дополнительную ценность композиции матричного носителя, которая может быть продиктована внутренними свойствами этого биополимера. Например,

20

25

30

этот биополимер может использоваться для нацеливания этой композиции матричного носителя на участок-мишень и/или для содействия доступу этого матричного носителя к требуемому местоположению. Например, маннит, который, как известно, пересекает гематоэнцефалический барьер (БВБ), может быть использован в этой матричной композиции для содействия этому носителю в пересечении этого барьера. Например, этот биополимер может иметь присущую ему выгодную активность, которая может увеличивать или усиливать выгодную активность этого реагента в этом носителе. Например, известно, что бета-глюкан, такой как Лентинан, имеет выгодное действие на иммунную систему. Согласно некоторым вариантам осуществления, биополимер "Второй твердой фазы" может быть структурным белком. В данном контексте, "структурным белком" называют белок, который может быть биополимером и включается для структуры, которую он придает существующему из частиц материалу. В некоторых вариантах осуществления, этот термин относится к белку, который может быть биополимером, который придает структуру клетке, клеточной мембране или внеклеточной мембране *in vivo*. В некоторых

35

40

45

вариантах осуществления, этот структурный белок лишен терапевтической, фармакологической, фармацевтической и/или биологической активности, тогда как в других вариантах осуществления этот структурный белок имеет дополнительную терапевтическую активность. В вариантах осуществления, в которых этот структурный белок имеет терапевтическую активность, фармацевтический агент, в некоторых вариантах осуществления, является другим, чем этот структурный белок. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит как гидрофильные, так и гидрофобные остатки. В некоторых вариантах осуществления, эти остатки взаимодействуют с гидрофобными и/или гидрофильными районами

соответственно фармацевтического агента, и/или биополимера "Второй твердой фазы", и/или наночастицы "Первой твердой фазы".

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит высокомолекулярный (MW) структурный белок. В некоторых вариантах осуществления, средняя MW (молекулярная масса) этого структурного белка равна по меньшей мере 100 килодальтон (кДа). В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 150 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 200 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 300 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 400 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 500 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 600 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 800 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW равна по меньшей мере 1000 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW находится в диапазоне 100-1000 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW находится в диапазоне 150-1000 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW находится в диапазоне 200-1000 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW находится в диапазоне 100-800 кДа. В некоторых вариантах осуществления, эта средняя MW находится в диапазоне 100-600 кДа.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок имеет  $T_m$  ниже  $400^{\circ}\text{C}$ .  $T_m$  может быть определена с использованием стандартных способов, известных в данной области для анализа температур плавления белков.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит фибриллярный белок. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит склеропротеин. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок выбран из эластина, коллагена, кератина и фибриногена. В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок является любым другим фибриллярным белком или склеропротеином, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит эластин. Не ограничивающие примеры эластиновых белков описаны, например, в GenBank Accession numbers NP\_031951, NP\_786966 и AAC98394. В некоторых вариантах осуществления, этот эластин является любым другим эластином, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит коллаген. Не ограничивающие примеры коллагеновых белков включают в себя белки, зашифрованные символами генов COL3A1, COL14A1, COL11A2, COL5A2, COL11A1, COL5A1, COL4A6, COL4A5, COL4A4, COL4A3, COL4A2, COL1A2, COL5A3, COL18A1, COL12A1, COL19A1, COL24A1, COL4A1 и COL2A1. В некоторых вариантах осуществления, этот коллаген является любым другим коллагеном, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит кератин. Не ограничивающие примеры кератиновых белков включают в себя кератин 18, кератин 14, кератин 3 и кератин 86 (GenBank Accession numbers P05783, P02533, P12035, O43790 соответственно). В некоторых вариантах осуществления, этот кератин является любым другим кератином, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, этот структурный белок содержит фибриноген. Фибриноген является гликопротеином, состоящим из трех частей

полипептидов: две альфа-, две бета- и две гамма-цепи. Не ограничивающие примеры альфа-, бета- и гамма-цепей фибриногена описаны, *inter alia*, в GenBank Accession numbers P02671, P02675 и P02679. В некоторых вариантах осуществления, этот фибриноген является любым другим фибриногеном, известным в данной области.

5 Масло

Это масло может состоять либо из одного типа, либо из множества типов масел. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит множество масел. В некоторых вариантах осуществления, описанная здесь композиция матричного носителя содержит три или более масел. В некоторых вариантах осуществления, описанная здесь композиция матричного носителя содержит четыре или более масел. В некоторых вариантах осуществления, описанная здесь композиция матричного носителя содержит более четырех масел.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно масло является жидким. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно масло выбрано из твердых и жидких масел. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно масло выбрано из твердых масел.

Согласно некоторым вариантам осуществления, этот компонент имеет температуру плавления ( $T_m$ ) по меньшей мере  $5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит компонент, имеющий относительно высокую температуру плавления. В некоторых вариантах осуществления, этот компонент с высокой  $T_m$  является жидким при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления, это масло является компонентом с высокой  $T_m$ . В некоторых вариантах осуществления, этот компонент с высокой  $T_m$  включен в дополнение к другому маслу. Одним не ограничивающим примером масла с высокой  $T_m$  является масло жожоба. В некоторых вариантах осуществления, масло с высокой  $T_m$  является любым другим маслом с высокой температурой плавления, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления, это масло с высокой  $T_m$  используют в качестве основной части этого масла.  $T_m$  может быть определена с использованием стандартных способов, известных в данной области, для анализа температур плавления белков.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит по меньшей мере один липид. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит по меньшей мере один природно-встречающийся липид.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит одно или несколько природно-встречающихся масел. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит одно или несколько масел, выбранных из природных растительных масел и их синтетических аналогов.

В некоторых вариантах осуществления, это в основном неполярное масло может включать в себя полярные фракции/части/области.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит кунжутное масло. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит оливковое масло. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит льняное масло. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит масло энотеры.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит масло облепихи крушиновидной. В некоторых вариантах осуществления, это масло выбрано из кунжутного масла, оливкового масла, льняного масла, пальмового масла, масла жожоба, силиконового масла и масла облепихи крушиновидной. В некоторых вариантах осуществления, это масло выбрано из подсолнечного масла, кукурузного масла, соевого масла, масла жожоба, костно-мозгового масла, масла из виноградных косточек, масла

лесного ореха, абрикосового масла, масла австралийского ореха, пальмового масла, миндального масла, касторового масла и т.п. или любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, это масло может быть маслом животного происхождения, таким как, например, ланолин.

5 В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит синтетическое масло, например, силиконовое масло с молекулярной массой, обеспечивающей оптимальную вязкость.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит по меньшей мере одно природно-встречающееся масло и по меньшей мере одно синтетическое масло.

10 В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит ненасыщенные и насыщенные масла в соотношении, обеспечивающем оптимальную вязкость.

В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит жирный спирт. В некоторых вариантах осуществления, это масло содержит 2-октилдодеканол. В некоторых вариантах осуществления, это масло может быть выбрано из эфира жирной 15 кислоты и фенилсиликона. В некоторых вариантах осуществления, это масло может быть выбрано из фенилтриметиконов, дифенилдиметиконов и полиметилфенилсилоксанов.

В некоторых вариантах осуществления, этот масляный компонент содержит компонент, способный стимулировать секрецию солей желчных кислот или желчных 20 кислот при приеме внутрь субъектом. В некоторых вариантах осуществления, стимулирующим желчь компонентом является масло. В некоторых вариантах осуществления, этот компонент содержит оливковое масло или его экстракт. В некоторых вариантах осуществления, этот компонент является любым другим стимулирующим соли желчных кислот/желчные кислоты растворимым в липидах 25 веществом, известным в данной области. В некоторых вариантах осуществления, это масло является стимулирующим соли желчных кислот/желчные кислоты веществом. В некоторых вариантах осуществления, это стимулирующее соли желчных кислот/желчные кислоты вещество является веществом, отдельным от масла.

В некоторых вариантах осуществления, масло может содержать по меньшей мере 30 один антиоксидант. Например, масло облепихи крушиновидной (облепиховое масло) содержит бета-каротин. В некоторых вариантах осуществления, может быть использовано любое другое масло, обогащенное по меньшей мере одним антиоксидантом. В некоторых вариантах осуществления, может быть использовано 35 любое другое масло, обогащенное по меньшей мере одним витамином. Не ограничивающими примерами являются Витамин А, Витамин Е, бета-каротин, Витамин D или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, это масло может быть другим подходящим маслом, известным в данной области.

40 В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя содержит дополнительный масляный компонент. Этот дополнительный масляный компонент может содержать дополнительное масло или смесь масел. В некоторых вариантах осуществления, масло дополнительного масляного компонента является оливковым маслом. В некоторых вариантах осуществления, это масло является другим 45 подходящим маслом, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, этот дополнительный масляный компонент дополнительно содержит антиоксидант.

В некоторых вариантах осуществления, это дополнительное масло или смесь масел может иметь более высокую вязкость, чем первое добавленное масло или смесь масел.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя содержит дополнительно третье масло или смесь масел, наряду с вышеописанным дополнительным масляным компонентом. В некоторых вариантах осуществления, этот третий масляный компонент содержит антиоксидант.

5 В некоторых вариантах осуществления, этот третий масляный компонент содержит кунжутное масло. В некоторых вариантах осуществления, этот третий масляный компонент является другим подходящим маслом, известным в данной области.

10 В некоторых вариантах осуществления, это третье масло или смесь масел может иметь более высокую вязкость, чем дополнительное масло или дополнительная смесь масел. В некоторых вариантах осуществления, этот третий компонент является другим подходящим маслом, известным в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, это третье масло, масло или смесь масел могут иметь более высокую вязкость, чем дополнительное масло или смесь масел. Не ограничивающим примером для третьего масла является пальмовое масло.

15 В некоторых вариантах осуществления, это по меньшей мере одно масло является одним воском. В некоторых вариантах осуществления, этот воск является веществом, имеющим следующие свойства: (a) является пластичным (тягучим) при нормальной температуре окружающей среды; (b) имеет точку плавления выше приблизительно 45°C (113°F); (c) имеет низкую вязкость при плавлении относительно обычных пластиков; 20 (d) нерастворим в воде и (e) является гидрофобным. В некоторых вариантах осуществления, этот воск является природным воском, например, пчелиным воском, воском, полученным из растительного материала, или синтетическим воском, полученным эстерификацией жирной кислоты и спирта с длинной цепью. Другие подходящие воски включают в себя окисленные парафины, такие как парафин.

25 Применение композиции матричного носителя

Описанные здесь композиции матричных носителей могут быть объединены с одним или несколькими фармацевтическими агентами, как описано ниже, с получением фармацевтической композиции/системы доставки, подходящей для введения. Введение может включать в себя любой тип введения, такой как, например, пероральное введение, 30 парентеральное введение, местное введение и т.п.

В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанных здесь фармацевтических композиций приводит к усиленной действенности (эффективности) фармацевтического агента в сравнении с пероральным введением одного этого фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, пероральное 35 введение описанных здесь фармацевтических композиций приводит, по меньшей мере, к сравнимой, если не к усиленной, эффективности фармацевтического агента в сравнении с непероральным введением этого фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции обеспечивает увеличение эффективности, например, пролонгирование времени 40 полужизни фармацевтического агента в крови, улучшение нацеливающей способности фармацевтического агента и/или уменьшение побочных действий фармацевтического агента, в сравнении с вводимым отдельно лекарственным средством.

В некоторых вариантах осуществления, относительная эффективность фармацевтического агента при введении перорально в виде части описанных здесь 45 фармацевтических композиций является по меньшей мере на 20% более высокой, чем относительная эффективность этого фармацевтического агента при пероральном введении отдельно; альтернативно, по меньшей мере на 50% более высокой; альтернативно, по меньшей мере в 2 раза более высокой; альтернативно, по меньшей

мере в 3 раза более высокой; альтернативно, по меньшей мере в 4 раза более высокой; альтернативно, по меньшей мере в 5 раз более высокой; альтернативно, по меньшей мере в 10 раз более высокой; альтернативно, более чем в 10 раз более высокой.

5 В некоторых вариантах осуществления, ADME-профиль фармацевтического агента при введении перорально в виде части описанных здесь фармацевтических композиций изменяется в сравнении с ADME-профилем этого фармацевтического агента при пероральном введении отдельно.

10 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанных здесь фармацевтических композиций приводит к увеличенной пероральной биодоступности фармацевтического агента в сравнении с пероральным введением фармацевтического агента отдельно. В некоторых вариантах осуществления, относительная пероральная биодоступность этого фармацевтического агента при введении в виде части описанных здесь фармацевтических композиций является по меньшей мере на 10% более высокой, чем относительная эффективность этого фармацевтического агента при пероральном введении отдельно; альтернативно, по меньшей мере на 20% более высокой; альтернативно, по меньшей мере на 50% более высокой; альтернативно, по меньшей мере на 60% более высокой; альтернативно, по меньшей мере на 70% более высокой; альтернативно, по меньшей мере на 80% более высокой. В некоторых вариантах осуществления, относительная пероральная биодоступность этого фармацевтического агента при введении в виде части описанных здесь фармацевтических композиций является по меньшей мере в два раза более высокой, чем относительная пероральная биодоступность этого фармацевтического агента при пероральном введении отдельно; альтернативно, по меньшей мере в три раза более высокой; альтернативно, по меньшей мере в четыре раза более высокой; альтернативно, по меньшей мере в пять раз более высокой; альтернативно, по меньшей мере в десять раз более высокой.

25 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к улучшенному нацеливанию и/или улучшенной специфичности этого фармацевтического агента в сравнении с пероральным введением одного активного ингредиента. Такие нацеливание и специфичность в некоторых вариантах осуществления могут быть дополнительно улучшены посредством применения одного или нескольких усилителей, обсуждаемых здесь, в виде части описанной здесь фармацевтической композиции.

30 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанных здесь фармацевтических композиций приводит к увеличенному времени полужизни в циркуляции плазмы или лимфотоке фармацевтического агента в сравнении с отдельным пероральным введением. Должно быть понятно, что способность увеличивать время полужизни фармацевтического агента с использованием описанных здесь фармацевтических композиций может быть независимым от пероральной биодоступности этого фармацевтического агента. Описанные здесь фармацевтические композиции, при пероральном введении, могут быть использованы слабо для увеличения времени полужизни, так же как высоко доступные перорально лекарственные средства. В некоторых вариантах осуществления, время полужизни фармацевтического агента в описанных здесь фармацевтических композициях, при пероральном введении, является по меньшей мере на 10% более высоким, чем время полужизни этого фармацевтического агента, при введении отдельно; альтернативно, по меньшей мере на 20% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 30% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 40% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 50% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 60% более высоким; альтернативно, по меньшей

мере на 70% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 80% более высоким; альтернативно, по меньшей мере на 90% более высоким; альтернативно, по меньшей мере в 2 раза более высоким; альтернативно, по меньшей мере в 3 раза более высоким.

5 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к более контролируемому времени полужизни этого фармацевтического агента в кровотоке и лимфотоке в сравнении с введением этого фармацевтического агента инъекцией или ингаляцией.

10 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может не приводить к высокому начальному пику концентрации после введения в сравнении с высоким начальным пиком концентрации после введения, который обнаруживается при использовании инъекцируемых или ингалируемых препаратов того же самого фармацевтического агента. Такая высокая концентрация может приводить к побочным действиям, таким как иммунная реакция и процесс воспаления, подобный гематоме.

15 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к более медленному профилю высвобождения активного реагента из крови в сравнении с пероральным введением активного ингредиента отдельно.

20 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к уменьшенным побочным эффектам или аллергическим реакциям, даже при пероральном введении суточных доз более высокого порядка, в сравнении с пероральным введением этого фармацевтического агента отдельно. Такое уменьшение может проявляться в количестве пациентов, сообщающих о побочных эффектах или аллергических реакциях, или в тяжести побочных  
25 эффектов или аллергических реакций.

В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к возможности лечения заболеваний и состояний, которые в противном случае не могли быть излечимы тем же самым фармацевтическим агентом при пероральном введении отдельно. В некоторых вариантах  
30 осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к улучшенной возможности лечения заболеваний и состояний, чем при отдельном введении этого фармацевтического агента другим способом, чем пероральный способ, таким как внутривенное или ингаляционное введение.

35 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к использованию более низкой дозы (количества) фармацевтического агента для достижения определенного эффекта в сравнении с дозой (количеством) фармацевтического агента, требующейся для достижения того же самого эффекта, при пероральном введении отдельно или при введении отдельно другим способом, чем пероральный способ.

40 В некоторых вариантах осуществления, пероральное введение описанной здесь фармацевтической композиции может приводить к отличающемуся биораспределению (т.е. распределению в различных тканях и органах) в сравнении с биораспределением этого фармацевтического агента при пероральном введении отдельно или при введении отдельно парентеральным способом.

45 Обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая межмолекулярную ассоциацию по меньшей мере одного фармацевтического агента, по меньшей мере одного биополимера, наночастиц и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, эта фармацевтическая композиция является

безводной. В некоторых вариантах осуществления, эта композиция предпочтительно свободна от воды и поверхностно-активных веществ.

В некоторых вариантах осуществления, эта фармацевтическая композиция приготовлена в форме, подходящей для пероральной доставки с использованием  
5 общепринятых способов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления, эта форма выбрана из капсул (в том числе мягких гелевых капсул, твердых желатиновых капсул), таблеток (в том числе имеющих покрытие таблеток, прессованных таблеток), жидкой формы (в том числе растворов и суспензий), формы желе, жидкой формы, покрытой желе или твердой фазой, паст и т.п., или их комбинаций.  
10 В некоторых вариантах осуществления, эта фармацевтическая композиция может быть приготовлена в форме малых капель или микрокапелек, импрегнированных в биосовместимый растворимый пористый питательный материал, подобный агару, фруктовому желе, корнфлексу и т.д. или в любой биосовместимый гель на основе воды.

В некоторых вариантах осуществления, может быть использовано парентеральное  
15 введение описанных здесь фармацевтических композиций. Это парентеральное введение может быть использовано в пациентах с любой желудочно-кишечной проблемой, трудностями проглатывания или в соответствии с предпочтением пациента и решением врача. Парентеральное применение этого фармацевтического агента с описанными  
здесь фармацевтическими композициями может приводить к отличающемуся  
20 фармакодинамическому профилю и/или профилю фармакинетики в сравнении с парентеральным введением этих фармацевтических агентов без матричного носителя этого изобретения.

#### Фармацевтический агент

В некоторых вариантах осуществления, описанные здесь композиции матричного  
25 носителя могут быть объединены с одним или несколькими фармацевтическими агентами. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько фармацевтических агентов ковалентно связаны с одним или несколькими компонентами этой композиции матричного носителя.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент содержит один  
30 или несколько соединений со слабой пероральной биодоступностью. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент слабо абсорбируется или не абсорбируется вообще из желудочно-кишечного тракта или кишечника. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент имеет слабую растворимость в воде и/или медленную скорость растворения.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является  
35 лекарственным агентом, который имеет короткое время полужизни ( $t_{1/2}$ ) в плазме. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является лекарственным средством с временем полужизни в плазме, более коротким, чем 10 часов; альтернативно, лекарственным средством с временем полужизни в плазме, более  
40 коротким, чем 8 часов; альтернативно, лекарственным средством с временем полужизни в плазме, более коротким, чем шесть часов; альтернативно, лекарственным средством с временем полужизни в плазме, более коротким, чем четыре часа; альтернативно, лекарственным средством с временем полужизни в плазме, более коротким, чем три  
45 коротким, чем два часа.

В некоторых вариантах осуществления, эти один или несколько фармацевтических агентов являются слаборастворимыми в воде и находятся в кристаллическом, полукристаллическом, аморфном состоянии или комбинации таких состояний.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является разветвленным в структуре.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является по существу гидрофобным.

5 В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент является по существу гидрофильным.

В некоторых вариантах осуществления, эти один или несколько фармацевтических агентов являются водорастворимыми.

10 В некоторых вариантах осуществления, эта фармацевтическая композиция содержит более чем один фармацевтический агент.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может включать в себя питательный агент или комбинацию питательных агентов. Термин "фармацевтическое лекарственное средство" предназначен для включения в него веществ, имеющих фармакологическую, и/или фармацевтическую, и/или биологическую  
15 активность.

#### Дополнительные компоненты

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя может дополнительно включать в себя один или несколько дополнительных компонентов, которые могут быть использованы для усиления эффекта, достигаемого  
20 посредством применения этой композиции матричного носителя, и обеспечивать дополнительную ценность этому матриксу. В вариантах, в которых один или несколько дополнительных компонентов являются усилителем, как обсуждается ниже, этот усилитель может быть ассоциирован с композицией матричного носителя. Например, этот дополнительный компонент (дополнительные компоненты) может иметь  
25 структурное действие, благоприятное терапевтическое действие (которое может быть синергическим в отношении активного реагента этого матрикса), нацеливающее действие, позволять лучший контроль фармакокинетики этих композиций и т.п., или любую их комбинацию. Эти дополнительные компоненты могут включать в себя любой тип природно-встречающихся молекул, синтетических молекул или их комбинации.  
30 Например, в этой композиции могут быть использованы различные аминокислоты (такие как, например, но не ограничиваются ими, аргинин, гистамин, аспартат, глутамат и т.п.), в качестве усилителя нацеливания. Например, молекулы, выделенные из природных источников, могут быть использованы для обеспечения дополнительной терапевтической ценности активному реагенту в этом матриксе. Например, эти  
35 дополнительные компоненты могут включать в себя экстракты различных природных источников. Природные источники могут включать в себя съедобные грибы, такие как, например, лекарственные грибы, грибы *Cordiceps* (род аскомицетовых грибов), растения, животных и т.п. Примерные молекулы, выделенные из грибов, могут включать в себя такие компоненты, но не ограничиваются ими, как полисахариды, такие как, например,  
40 бета-глюканы, которые стимулируют природную ветвь иммунной системы, было показано, что бета-глюканы способны стимулировать макрофаги, НК-клетки, Т-клетки и продуцирование цитокинов иммунной системы; антиоксиданты, такие как, например, но не ограничивающиеся ими, эритаденин, ловастатин и т.п.; молекулы, имеющие антигормональную активность; витамин D2; молекулы, имеющие антивирусные, антибактериальные и/или противогрибковые свойства; молекулы, имеющие  
45 противораковое действие, такие как, например, полисахаридные соединения, выделенные из *Grifola frondosa* (грифолы курчавой) (гриба-барана). Молекулы, выделенные из растений, могут включать в себя такие молекулы, но не ограничиваются ими, как

полифенолы, которые характеризуются присутствием более чем одного фенольного звена или элемента структуры на молекулу. Полифенолы обычно подразделяются на гидролизуемые танины (эфиры галловой кислоты глюкозы и другие сахара) и фенилпропаноиды, такие как лигнины, флавоноиды и конденсированные танины, и могут иметь антиоксидантную активность. В некоторых вариантах осуществления, этот дополнительный компонент может включать в себя выделенные молекулы, выделенную фракцию или экстракт молекул Cordiceps. В некоторых вариантах осуществления, этот дополнительный компонент может включать в себя любой тип глюкагон-подобного пептида (GLP), такой как GLP-1, GLP-2 или их аналоги. Глюкагон-подобный пептид получают из продукта транскрипции гена проглюкагона. Основным источником GLP в организме является кишечная L-клетка, которая секретирует GLP в качестве гормона желудочно-кишечного тракта (гастроинтестинального гормона). Секреция GLP-1 зависит от присутствия нутриентов в просвете тонкой кишки. Физиологические роли GLP включают в себя: увеличение секреции инсулина из поджелудочной железы зависимым от глюкозы образом; уменьшение секреции глюкагона из поджелудочной железы; увеличение массы бета-клеток и экспрессии гена инсулина; ингибирование секреции кислоты и опорожнения желудка; уменьшение поглощения пищи; усиление чувствительности к инсулину. В некоторых вариантах осуществления и без желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что GLP в этом матриксе обеспечивает структурный эффект посредством стабилизации структуры этого матрикса. Кроме того, GLP обеспечивает дополнительное благоприятное действие (например, при использовании в композиции матриксного носителя, которая включает в себя инсулин в качестве белкового реагента) обеспечением дополнительного средства контроля уровня сахара в крови и предупреждения язвы. Кроме того, применение GLP в композиции матриксного носителя может способствовать нацеливанию матриксного носителя.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матриксного носителя и/или фармацевтическая композиция содержит дополнительно по меньшей мере один антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один антиоксидант может включать в себя, но не ограничивается ими, витамин Е, супероксиддисмутазу (SOD), каталазу, глутатионпероксидазу, N-ацетилцистеин, Витамин А, Витамин D, Витамин С, омега-3 и бета-каротин.

В некоторых вариантах осуществления, по существу безводная фармацевтическая композиция матриксного носителя может включать в себя молекулы и/или частицы, имеющие гидрофильные свойства. Не ограничивающими примерами являются гидрофильный диоксид кремния, водорастворимые витамины и т.п.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матриксного носителя и/или фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество фармацевтической категории. Поверхностно-активные вещества хорошо известны в данной области и описаны, *inter alia*, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, and Sian C Owen, copyright Pharmaceutical Press, 2005). В некоторых вариантах осуществления, это по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество является любым другим поверхностно-активным веществом, известным в данной области. Эмульсификаторы и эмульгаторы, каждый из которых является примером поверхностно-активных веществ, хорошо известны в данной области и описаны, *inter alia*, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (*ibid*). Неограничивающими примерами эмульсификаторов и эмульгаторов являются

эмульгин, Эмульгин В1 РН, Эмульгин В2 РН, гидрогенизированное касторовое масло, цетостеариловый спирт и цетиловый спирт. В некоторых вариантах осуществления, эмульсификатор или эмульгатор является любым другим эмульсификатором или эмульгатором, известным в данной области.

5 В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя и/или фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один стабилизатор фармацевтической категории. Стабилизаторы хорошо известны в данной области и описаны, *inter alia*, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (*ibid*). В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один стабилизатор является любым  
10 другим стабилизатором, известным в данной области.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта композиция матричного носителя и/или фармацевтическая композиция может дополнительно включать в себя усилитель и/или нацеливающий компонент.

15 Термин "усилитель" относится к любому веществу, которое прямо или опосредованно усиливает фармакологическую действенность (эффективность) этого фармацевтического агента. Неограничивающие примеры усилителей включают в себя, но не ограничиваются ими: омега-3, бета-каротин, биофлавоноид, биотин, антиоксидант, аминокислоту, SOD, каталазу, соли микроэлементов и т.п. или любую их комбинацию. Например, известно, что бета-глюкан, такой как Лентинан, оказывает благоприятное действие на иммунную  
20 систему и может быть использован в качестве усилителя.

Термин "нацеливающий компонент" относится к любому веществу, которое может улучшать нацеливание и/или биораспределение фармацевтического агента на желаемое пространственное местоположение. Этот нацеливающий компонент может включать в себя любой нацеливающий агент, известный в данной области, который может быть  
25 использован для нацеливания этого фармацевтического агента на желаемое пространственное местоположение. Например, этот нацеливающий компонент может включать в себя, но не ограничивается ими, такие компоненты, как специфические антитела; специфические полисахариды; положительно и/или отрицательно заряженные аминокислоты и/или полисахариды; малые молекулы, которые имеют увеличенную  
30 аффинность в отношении специфических рецепторов на клеточной мембране и/или органелле опухоли; короткие пептиды; рецептор антагониста и т.п., или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, этот нацеливающий рецептор выбран из положительно заряженных аминокислот, таких как лизин, аргинин, гистидин, аспартат и глутамат. В некоторых вариантах осуществления, этот усилитель является сахароспиртом. В некоторых вариантах осуществления, этот нацеливающий компонент  
35 выбран из маннита и ксилита. Не ограничивающие примеры нацеливающих агентов включают в себя, но не ограничиваются ими: маннит (который может улучшать проникновение через гематоэнцефалический барьер), аминокислоту, антитела, и т.п., или любую их комбинацию.

40 В некоторых вариантах осуществления, в качестве усилителей нацеливания могут быть использованы металлы, металлопротеины, электролиты или любая их комбинация, для содействия в нацеливании этих фармацевтических агентов на желаемое пространственное местоположение, на основе локального окружения, в этом местоположении. Эти усилители нацеливания могут добавляться на разных стадиях  
45 получения в зависимости от их свойств и желаемого действия. Это локальное окружение может включать в себя, но не ограничивается ими, такие параметры, как локальная кислотность, локальная температура, локальная концентрация фармацевтического агента, потенциальное распределение в мембране, или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, этот усилитель выбран из: биофлаваноидов, белков теплового шока, микроэлементов и т.п.

Согласно некоторым вариантам осуществления, эта фармацевтическая композиция может включать в себя более чем один фармацевтический агент, с одним или несколькими усилителями и/или нацеливающими компонентами, или их комбинацию. Каждая возможность представляет отдельный вариант осуществления данного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя и/или фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один усилитель терапевтической активности этого фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя и/или фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один кофактор.

В некоторых вариантах осуществления, как понятно квалифицированным в данной области специалистам, усилитель может обнаруживать терапевтическую активность. То есть в некоторых вариантах осуществления, усилитель может выполнять двойную функцию, а именно в качестве фармацевтического агента самостоятельно и в качестве агента, который усиливает активность другого фармацевтического агента.

В некоторых вариантах осуществления, эта композиция матричного носителя и/или фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из аргинина, лизина, аспартата, глутамата и гистидина. В некоторых вариантах осуществления, аналоги и модифицированные версии аргинина, лизина, аспартата, глутамата и гистидина включены в термины "аргинин", "лизин", "аспартат", "глутамат" и "гистидин" соответственно. В некоторых вариантах осуществления, эта по меньшей мере одна аминокислота стимулирует взаимодействие фармацевтического агента с клеткой-мишенью.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один эксципиент обеспечивает желаемый вкус этой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один эксципиент влияет на консистенцию лекарственного средства и конечную лекарственную форму, такую как гелевая (желатиновая) капсула, твердая желатиновая капсула, таблетка или мягкий гель.

Не ограничивающие примеры эксципиентов включают в себя:

Противовспенивающие агенты (диметикон, симетикон);  
Антимикробные консерванты (хлорид бензалкония, хлорид бензельтония, бутилпарабен, хлорид цетилпиридиния, хлорбутанол, хлоркрезол, крезол, этилпарабен, метилпарабен, натрий-метилпарабен, фенол, фенилэтиловый спирт, фенилмеркурацетат, фенилмеркурнитрат, бензоат калия, сорбат калия, пропилпарабен, натрий-пропилпарабен, бензоат натрия, дегидроацетат натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту, тимерозал, тимол);

Хелатообразующие агенты (эдетат динатрия, этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли, эдетовую кислоту);

Агенты для покрытия (натрий-карбоксиметилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, желатин, фармацевтическую глазурь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сополимер метакриловой кислоты, метилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилацетат-фталат, шеллак, сахарозу, диоксид титана, воск карнаубы, микрокристаллический воск, зеин);

Красящие вещества (карамель, красный, желтый, черный или их смеси, оксид трехвалентного железа);

Комплексообразующие агенты (этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли (ЭДТА), эдетовую кислоту, этаноламид гентизиновой кислоты, сульфат оксихинолина);

5 Дессиканты (хлорид кальция, сульфат кальция, диоксид кремния);

Эмульгирующие и/или солюбилизующие агенты (аравийскую камедь, холестерин, диэтаноламин (добавку), глицерилмоностеарат, ланолиновые спирты, лецитин, моно- и диглицериды, моноэтаноламин (добавку), олеиновую кислоту (добавку), олеиловый спирт (стабилизатор), полоксамер, полиоксиэтилен-50-стеарат, полиоксил-35-касторовое  
10 масло, полиоксил-40-гидрогенизированное касторовое масло, полиоксил-10-олеиловый простой эфир, полиоксил-20-цетостеариловый простой эфир, полиоксил-40-стеарат, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, диацетат пропиленгликоля, моностеарат пропиленгликоля, лаурилсульфат натрия, стеарат натрия, монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана, моностеарат сорбитана,  
15 стеариновую кислоту, троламин, эмульгирующий воск);

Ароматизаторы и отдушки (анетол, бензальдегид, этилванилин, ментол, метилсалицилат, глутамат натрия, масло цветков апельсина, перечную мяту, масло перечной мяты, спирт из перечной мяты, розовое (эфирное) масло, более крепкую розовую воду, тимол, тинктуру толуанского бальзама, ваниль, ванильную тинктуру,  
20 ванилин);

Увлажнители (глицерин, гексиленгликоль, пропиленгликоль, сорбит);

Полимеры (например, ацетат целлюлозы, алкилцеллюлозы, гидроксилалкилцеллюлозы, акриловые полимеры и сополимеры);

Суспендирующие и/или увеличивающие вязкость агенты (аравийскую камедь, агар,  
25 альгиновую кислоту, моностеарат алюминия, бентонит, очищенный бентонит, бентонит в виде магмы, карбомер 934p, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия-12, каррагинан, микрокристаллическую целлюлозу и карбоксиметилцеллюлозу натрия, декстрин, желатин, гуаровую камедь, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,  
30 гидроксипропилметилцеллюлозу, силикат магния-алюминия, метилцеллюлозу, пектин, полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, повидон, альгинат пропиленгликоля, диоксид кремния, коллоидальный диоксид кремния, альгинат натрия, трагакант, ксантановую камедь);

Подслащивающие агенты (аспартам, декстраты, декстрозу, эксципиент декстрозы,  
35 фруктозу, маннит, сахарин, кальция сахарин, натрия сахарин, сорбит, раствор сорбита, сахарозу, прессуемый сахар, кондитерский сахар, сироп); или любую их комбинацию.

Предполагается, что этот перечень является не исключаяющим перечнем, а является лишь репрезентативным для классов эксципиентов и типов эксципиентов, которые  
40 могут быть использованы в описанных здесь пероральных фармацевтических композициях.

#### Способы приготовления композиций матричных носителей

Согласно некоторым вариантам осуществления, обеспечены способы приготовления описанной здесь композиции матричного носителя. В некоторых вариантах осуществления, способ, предназначенный для иллюстрации этого раскрытия  
45 изобретения, но без ограничения его объема, содержит, по меньшей мере, некоторые из следующих стадий:

1. Активация поверхности второй твердой фазы матричного носителя дополнительным размалыванием, вакуумной обработкой, химической или

ультразвуковой очисткой или измельчением.

2. Смешивание биополимеров с жидкими маслами в вакууме или в инертной атмосфере.

3. Введение наночастиц в масла и необязательная вакуумная обработка для удаления воздуха из поверхности наночастиц.

4. Введение фармацевтического агента (фармацевтических агентов) в чистые масла, масла с гидрофобными наночастицами или масла с биополимерами, с диоксидом кремния или без диоксида кремния, в зависимости от физических свойств (таких как гидрофобность) этого фармацевтического агента.

5. Смешивание и гомогенизация этой системы может принимать во внимание чувствительность этого фармацевтического агента к механическому стрессу. Этот процесс может выполняться при инертной атмосфере с контролем температуры, скорости и времени. Эта гомогенизация может уменьшать вязкость и стимулировать упаковку.

"Созревание" композиции матричного носителя может быть достигнуто поддержанием при регулируемой температуре (например, в диапазоне приблизительно 1-37°C) в течение 1-72 часов с инертной атмосферой или без инертной атмосферы.

Согласно некоторым вариантам осуществления, порядок стадий приготовления может зависеть от конкретного используемого оборудования и свойств фармацевтического агента и может быть изменен соответственно.

В других вариантах осуществления, способ, предназначенный для иллюстрации этого описания, но не ограничивающий его объем, предусматривает:

смешивание по меньшей мере в одном масле наночастиц и по меньшей мере одного биополимера, посредством чего образуется межмолекулярная ассоциация этого по меньшей мере одного биополимера, этих наночастиц и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления композиции матричного носителя, предназначенный для иллюстрации этого описания, однако без ограничения его объема, предусматривает:

а) объединение наночастиц по меньшей мере с одним биополимером; и  
б) смешивание этой комбинации по меньшей мере в одно масло, посредством чего образуется межмолекулярная ассоциация по меньшей мере одного биополимера, наночастиц и по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, это смешивание может включать в себя сухое смешивание. В вариантах, включающих в себя сухое смешивание, объединение наночастиц по меньшей мере с одним биополимером дополнительно включает в себя стадию подтверждения, что эта комбинация должным образом гомогенизирована. В некоторых вариантах осуществления, используют любой из следующих трех тестов, причем для определения должной гомогенизации достаточно, если положительный результат получен в любом из этих трех тестов, даже в случае, когда один или более из других тестов может не обнаруживать положительный результат: (а) эта смесь имеет вид гомогенной смеси; (б) объем этой смеси меньше, чем сумма объемов этих двух компонентов; и (с) эта смесь не погружается при помещении на поверхность стоячей воды. Если эта комбинация не удовлетворяет любому из этих трех критериев, то в некоторых вариантах осуществления этот способ дополнительно включает в себя добавление дополнительных наночастиц или гидрофобного агента к этой смеси. Эти стадии повторяют, пока эта комбинация не будет удовлетворять по меньшей мере одному из приведенных выше критериев.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления композиции матричного

носителя, предназначенный для иллюстрации этого описания, но без ограничения его объема, предусматривает стадии:

а) объединения наночастиц, по меньшей мере одного биополимера и по меньшей мере одного структурного белка; и

5 б) смешивания этой комбинации, по меньшей мере одного масла посредством чего образуется межмолекулярная ассоциация по меньшей мере одного биополимера, наночастиц, по меньшей мере одного структурного белка и по меньшей мере одного масла.

10 Обеспечены также способы изготовления описанных здесь фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления этих фармацевтических композиций предусматривает стадии:

(а) обеспечения композиции матричного носителя;

15 (b) смешивания по меньшей мере одного фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом; и

(с) объединения этой композиции матричного носителя со смесью этого фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления этих фармацевтических композиций предусматривает стадии:

20 (а) смешивания наночастиц по меньшей мере с одним биополимером;

(b) смешивания по меньшей мере одного фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом; и

(с) объединения смеси наночастиц и по меньшей мере одного биополимера со смесью этого фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом.

25 В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления этих фармацевтических композиций предусматривает стадии:

(а) смешивания по меньшей мере одного биополимера по меньшей мере с одним маслом;

(b) смешивания наночастиц по меньшей мере с одним маслом;

30 (с) объединения этой смеси наночастиц и по меньшей мере одного биополимера со смесью фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом.

В некоторых вариантах осуществления, способы приготовления описанных здесь фармацевтических композиций предусматривают:

35 изготовление фармацевтической композиции в форме, подходящей для пероральной доставки.

Квалифицированному в данной области специалисту известно, что порядок смешивания и порядок добавления отдельных компонентов может быть модифицирован для удовлетворения любым конкретным требованиям.

40 В некоторых вариантах осуществления, в процессе изготовления может быть использован инертный газ, такой как, например,  $N_2$  или  $CO_2$ , для предотвращения окисления по меньшей мере одного масла (или одного, или несколько других компонентов) во время процесса изготовления. Этот процесс изготовления может проводиться в закрытом реакторе, имеющем внутренний ротор. В этом реакторе могут быть добавлены  $N_2$  и/или  $CO_2$ .

45 В некоторых вариантах осуществления, используют смеситель с высоким срезающим усилием. В некоторых вариантах осуществления, используют другие средства для генерирования гомогенного препарата, определенного выше, из наночастиц и по меньшей мере одного биополимера.

В некоторых вариантах осуществления, этот способ дополнительно предусматривает суспендирование композиции матричного носителя по меньшей мере в одном масле, пока не будет достигнуто гомогенное распределение, определенное выше, этой твердой фазы, с использованием технологий барботирования (airlift) или кипящего слоя. Масло, используемое в приготовлении этой суспензии, может быть тем же самым маслом или маслом, отличающимся по меньшей мере от одного масла, используемого в изготовлении композиции матричного носителя.

Технология барботирования (airlift) включает в себя введение пузырьков газа в жидкую композицию. Поток пузырьков эффективно смешивает жидкости и/или суспензии и может облегчать взаимодействие и/или адсорбцию частиц. Конкретно, поверхность пузырьков адсорбирует различные частицы и генерирует ударные волны во время разрушения пузырьков. Этот "кипящий слой" газа образует летящие микрокапли и/или частицы в восходящем потоке газа над поверхностью жидкости. Микрокапли могут создаваться разбрызгивателем с ультразвуковым преобразователем. Этот кипящий слой улучшает взаимодействие этих частиц и капель жидкости (масла) вследствие увеличенной частоты и энергии столкновений.

В некоторых вариантах осуществления, этот биополимер может подвергаться сухому размалыванию/измельчению перед применением. В некоторых вариантах осуществления, может быть достигнут размер частиц этого биополимера (например, для улучшения гомогенности) до размеров, например, менее 10 мкм, посредством гомогенизации этого биополимера по меньшей мере в одном масле перед добавлением наночастиц. В некоторых вариантах осуществления, могут быть использованы вакуумные способы для удаления влаги и воздуха из смеси биополимера и/или лиофилизированного фармацевтического агента (в масле или без масла).

В некоторых вариантах осуществления, для улучшения абсорбции, биополимер и поверхность наночастиц высвобождают из микропузырьков воздуха и малых капелек воды. Это может быть достигнуто вакуумной сушкой и удалением газа и/или сушкой пропусканием осушителя (такого как, например, газы, такие как N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, He или другие инертные газы) через эту смесь. Удаление газа может также выполняться центрифугированием и/или глубоким вакуумом.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления композиции матричного носителя дополнительно предусматривает стадию добавления дополнительного масла после добавления по меньшей мере одного масла. Термин "дополнительное масло" включает в себя масло или смесь масел, как описано здесь в другом месте. В некоторых вариантах осуществления, это дополнительное масло, масло или смесь масел имеет более высокую вязкость, чем впервые добавленное масло или впервые добавленная смесь масел. В некоторых вариантах осуществления, без желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают, что применение масла или смеси масел более высокой вязкости на этой стадии может способствовать образованию упорядоченных структур в этой композиции.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления композиции матричного носителя дополнительно предусматривает стадию добавления третьего масла или смеси масел после добавления вышеописанного по меньшей мере одного масла.

В некоторых вариантах осуществления, это по меньшей мере одно масло содержит по меньшей мере один воск. В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один воск нагревают. В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один воск пульверизируют (распыляют). В некоторых вариантах осуществления, эти нагревание и/или пульверизацию выполняют перед смешиванием с другими

компонентами. В некоторых вариантах осуществления, этот по меньшей мере один воск остается горячим, когда начинается смешивание с другими компонентами. В некоторых вариантах осуществления, эти нагревание и/или пульверизацию выполняют как до смешивания, так и во время смешивания с этими другими компонентами.

5 В некоторых вариантах осуществления, воск может быть дополнительно использован в качестве дополнительного стабилизирующего реологического компонента. Воск не имеет гидрофильной поверхности и имеет внутреннюю энергию, которая ниже, чем внутренняя энергия полисахаридов и диоксида кремния. Низкая внутренняя энергия воска связана с низкой точкой плавления воска. Высокая точка плавления может  
10 дезактивировать/денатурировать фармацевтический агент во время процесса изготовления этой композиции. С этой целью эвтектическая смесь с более низкой температурой плавления между ними может быть приготовлена предварительным смешиванием этого воска с дополнительным воском или маслом, имеющим высокую термостабильность. Применение этой эвтектической смеси воска и масла со смесью  
15 фармацевтического агента, при осторожном перемешивании (например, при приблизительно 2000-2500 об/мин) позволяет охлаждать эвтектическую смесь, и, следовательно, образуются твердая и жидкая дисперсная фазы. Такой процесс может дополнительно позволять образование малых капелек твердого воска. Без желания связывания какой-либо теорией или каким-либо механизмом действия, авторы считают,  
20 что при образовании такой малой твердой капельки жира эти капельки, после введения, не будут перевариваться липазами и могут переходить в фекалии, и, следовательно, эффективное отношение проникновения этого противоракового реагента будет увеличиваться относительно жидкой композиции без воска и дополнительной жидкой фазы. Выбор типа воска с желаемой заданной точкой плавления и его конечной  
25 концентрацией, а также способ его введения позволяют регулировать эту дисперсию, а также стабильность и консистенцию конечной готовой композиции.

Это масло или смесь масел, используемых для каждого фармацевтического агента, могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых вариантах осуществления, два или более различных фармацевтических  
30 агентов могут быть объединены в единую смесь наночастиц, ассоциированных с биополимером, и затем смешаны с масляными компонентами.

В некоторых вариантах осуществления, два или более фармацевтических агентов могут быть по отдельности объединены с наночастицами, ассоциированными с биополимером, и затем эти отдельные смеси могут быть дополнительно смешаны  
35 вместе с этими масляными компонентами.

В некоторых вариантах осуществления, стадия смешивания фармацевтического агента по меньшей мере с одним маслом включает в себя стадию прямого растворения этого фармацевтического агента по меньшей мере одного масла. В некоторых вариантах осуществления, раствор этого фармацевтического агента в растворителе, таком как  
40 вода, смешивают по меньшей мере с одним маслом и затем этот растворитель удаляют. В некоторых вариантах осуществления, раствор этого фармацевтического агента может быть лиофилизирован перед добавлением к маслу.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент образует суспензию при смешивании по меньшей мере с одним маслом. В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент растворяют по меньшей мере в одном масле.  
45

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент смешивают по меньшей мере с одним маслом в присутствии спирта.

В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент смешивают по меньшей мере с одним маслом в присутствии присутствующего полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления, этот полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу в диапазоне 200-8000 дальтон.

5 В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент смешивают по меньшей мере с одним маслом в присутствии перфторуглерода. В некоторых вариантах осуществления, этот перфторуглерод является жидким при комнатной температуре.

10 В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент смешивают по меньшей мере с одним маслом при безводных условиях. В некоторых вариантах осуществления, влага присутствует. В некоторых вариантах осуществления, водный раствор этого фармацевтического агента смешивают по меньшей мере с одним маслом.

15 В некоторых вариантах осуществления, этот фармацевтический агент может быть растворен в масле и остается в нем в течение 10-48 часов или более перед изготовлением препарата.

В некоторых вариантах осуществления, комбинация нескольких фармацевтических агентов может быть изготовлена в виде одного препарата. В некоторых вариантах осуществления, изготовление состоящего из частиц материала, содержащего каждый фармацевтический агент, выполняют отдельно, и в последней стадии эти отдельные 20 состоящие из частиц материалы помещают вместе без дополнительного смешивания. Могут быть использованы несколько технологий для предотвращения сравнительной адсорбции этих фармацевтических агентов на этой твердой фазе, а также химического взаимодействия между ними: каждый из этих фармацевтических агентов готовят в виде желе (студня) (нежидкого препарата) или с любыми биодоступными затвердеваниями; 25 эти препараты фармацевтического агента могут быть приготовлены в виде смеси малых капель или частиц из практически твердых материалов (при комнатной температуре) и/или суспензии в жидкой липидной фазе твердых или полутвердых шариков и/или кусочков с фармацевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления, способ изготовления фармацевтических 30 агентов, включающих в себя ассоциацию этих фармацевтических агентов с биополимером и/или наночастицей, может выполняться, например, посредством "Сэндвич"-технологии ("сэндвич"-технология обеспечивает образование многослойной структуры, которая состоит из последовательно адсорбированных компонентов. Таким образом, этот процесс обеспечивает последовательную пространственную и временную 35 адсорбцию с заданными свойствами). Экспонирование может выполняться в течение 30 минут-72 часов в зависимости от конкретного фармацевтического агента и требований терапии (которые могут влиять на ФК и ФД). Может выполняться дополнительное смешивание с другими ингредиентами, например могут быть использованы для предварительной адсорбции 0-100% наночастиц или биополимеров в соответствии с 40 требуемыми ФК и ФД. Активность адсорбции наночастиц и/или биополимеров может быть достигнута предварительной обработкой в гомогенизаторе и/или ультразвуком. Для некоторых фармацевтических агентов могут быть использованы коллоидальные металлы, такие как, например, Zn, Cu, Fe и т.п., в качестве образующего структуру элемента. Для обеспечения этих коллоидальных металлов в готовой форме может быть 45 использован контролируемый электролиз с дополнительной лиофилизацией или вакуумной сушкой.

Обеспечены также продукты описанных здесь способов изготовления.

Согласно дополнительным вариантам осуществления и как показано в примере 7,

для экстракции фармацевтического агента из композиции матричного носителя в раствор должна быть использована процедура экстрагирования. Применение таких процедур экстракции указывает на то, что этот фармацевтический агент удерживается в матричном носителе в комплексе нековалентными силами, и, следовательно, применение органического растворителя и поверхностно-активного вещества является необходимым для экстракции указанного агента из этого матрикса.

Хотя выше обсуждался ряд примерных аспектов и вариантов, квалифицированным в данной области специалистам будут известны некоторые модификации, перестановки, добавления и их субкомбинации. Таким образом, предполагается, что следующая прилагаемая формула изобретения и формула, введенная далее, должны интерпретироваться как включающие все такие модификации, перестановки, добавления и субкомбинации, как находящиеся в пределах их фактической сущности и объема.

В этом описании и прилагаемой формуле изобретения каждое из слов "содержат", "включают в себя" и "имеют" и их формы необязательно ограничиваются членами перечня, с которым эти слова могут быть ассоциированы.

#### **ПРИМЕРЫ**

Следующие примеры предназначены для иллюстрации этого описания изобретения, но без ограничения его объема.

#### **Пример 1: Изготовление фармацевтической композиции матричного носителя - общий протокол № 1**

Следующий процесс может быть использован для изготовления фармацевтической композиции, как описано здесь.

Стадия 1. Добавьте фармацевтический агент по меньшей мере к одному маслу. Необязательно держите в холодильнике в течение 12-72 часов.

Стадия 2. Смешайте и/или гомогенизируйте биополимер и диоксид кремния в масле.

Стадия 3. Может быть использован вакуум для удаления адсорбированных газов.

Стадия 4. Продолжайте смешивание.

Стадия 5. Добавьте усилители, продолжайте смешивание.

Стадия 6. Упаковка готовой формы стадии 5.

#### **Пример 2: Изготовление фармацевтической композиции матричного носителя - общий протокол № 2**

Следующий процесс может быть использован для изготовления фармацевтических композиций, как описано здесь.

Стадия 1. Необязательное сухое размалывание одного или нескольких биополимеров вместе (дополнительное сухое смешивание).

Стадия 2. Введение части смеси биополимеров в масло, смешивание; введение части диоксида кремния, смешивание и продолжение добавления одного за другим, пока не введены весь диоксид кремния и все биополимеры.

Стадия 3. Вакуум со смешиванием для удаления газов.

Стадия 4. Добавление фармацевтического агента, смешивание.

Стадия 5. Необязательное добавление усилителей, дополнительных компонентов, смешивание.

Стадия 6. Упаковка готовой формы стадии 5.

#### **Пример 3: Изготовление фармацевтической композиции матричного носителя - общий протокол № 3**

Следующий процесс может быть использован для изготовления фармацевтических композиций, как описано здесь.

Стадия 1. Введение гидрофобных наночастиц диоксида кремния и полисахаридов

(или смеси полисахаридов) в липид или смесь липидов (масел), например, с использованием технологий барботирования инертными газами или кипящего слоя и сильного смешивания с использованием смесителя или гомогенизатора с высокой силой сдвига, пока не получается гомогенно распределенная суспензия на основе масла.

5 Стадия 2. Добавление фармацевтического агента в суспензию на основе липида/масла стадии 1; важно контролировать температуру, интенсивность смешивания и окислительные свойства газовой фазы реактора, в котором выполняют смешивание.

Стадия 3. Смешивание суспензии на основе масла стадии 2, пока не получается гомогенно распределенная суспензия масла.

10 Стадия 4. Добавление нацеливающего и/или усиливающего компонента, такого как аргинин, витамины или коферменты, к гомогенно распределенной суспензии на основе масла со стадии 3 и осторожное смешивание с инертным смесителем материалов при инертной атмосфере.

15 Стадия 5. Добавление, при смешивании, дополнительного масла, такого как пальмовое масло, и/или воска для физической стабилизации этой готовой формы.

Стадия 6. Упаковка готовой формы стадии 5.

**Пример 4: Изготовление фармацевтической композиции матричного носителя - общий протокол № 4:**

20 Следующий процесс может быть использован для изготовления фармацевтических композиций, как описано здесь.

Стадия 1. Сухое смешивание гидрофобных наночастиц диоксида кремния или смеси полисахаридов в реакторе с герметизацией жидкостью или газом (герметизация с контролируемой утечкой рабочей среды обеспечивает защиту носителя, клапанов и окружения от загрязнения аэрозолем и наночастицами). Сухое смешивание может  
25 выполняться смесителем с защищенными лопастями или газом с использованием технологии кипящего слоя.

Стадия 2. Введение фармацевтического агента в липиды, масло или смесь масел.

30 Стадия 3. Осторожное смешивание суспензии на основе липидов стадии 2 и порошка наночастиц диоксида кремния и полисахарида стадии 1, пока не достигается гомогенного распределения этой твердой фазы.

Стадия 4. Добавление нацеливающего и/или усиливающего компонента, такого как аргинин, витамины или коферменты, к гомогенно распределенной суспензии на основе масла стадии 3 и осторожное смешивание с инертным смесителем материалов при инертной атмосфере.

35 Стадия 5. Добавление, при смешивании, дополнительного масла, такого как пальмовое масло, и/или воска для физической стабилизации этой готовой формы.

Стадия 6. Упаковка готовой формы стадии 5.

**Пример 5: Изготовление фармацевтической композиции матричного носителя - общий протокол № 4**

40 Следующий процесс может быть использован для изготовления фармацевтических композиций, как описано здесь.

1. Активация второй твердой фазы матрикса-носителя дополнительным размалыванием, вакуумной обработкой, химической или ультразвуковой очисткой или  
измельчением.

45 2. Смешивание активированных биополимеров (таких как полисахариды) с жидкими маслами под вакуумом или в инертной атмосфере.

3. Введение наночастиц в масла и дополнительная обработка для удаления воздуха из поверхности частиц.

4. Введение фармацевтического агента (фармацевтических агентов) в чистые масла, масла с гидрофобными наночастицами или масла с биополимерами с диоксидом кремния или без диоксида кремния, в зависимости от гидрофобности этого фармацевтического агента.

5. Смешивание и гомогенизация этой системы учитывает чувствительность этих фармацевтических агентов к механическому стрессу. Этот процесс обеспечивается при инертной атмосфере с контролем температуры, скорости и времени обработки.

6. Эта гомогенизация делает возможной введение этому материалу дополнительной энергии, которая может уменьшать вязкость этих материалов и усиливать их упаковку.

10. 7. Созревание этого материала может достигаться поддержанием при контролируемой температуре (в диапазоне 1-25°C) в течение 1-72 часов. Это созревание может увеличивать вязкость и энергию связывания матрикса-носителя с фармацевтическим агентом.

**Пример 6: Анализ и сравнение инсулина в матриксе-носителе или без матрикса-носителя**

15. Анализ стабильности LC/MS проб инсулина выполняли для оценивания стабильности инсулина в препарате матриксного носителя или без препарата матриксного носителя при разных временных точках (0, 2 недели, 1 месяц и 3 месяца) во время хранения при 4-5°C. Неочищенный сыпучий материал инсулина без препарата матриксного носителя хранили в стеклянных флаконах. Инсулин с препаратом матриксного носителя, состав которого описан более подробно в примере 7, инкапсулировали в желатиновые капсулы (Capsugel, размер 00). Для выполнения анализа ВЖХ и LC/MS эти пробы подвергали

20. сходной процедуре экстракции, как описано более подробно в примере 7 ниже.

Фигура 1, панель А, демонстрирует LC/MS неочищенного материала инсулина (то есть инсулина, не находящегося в матриксном носителе) после 3 месяцев хранения при 4-5°C. Фиг. 1, панель В, демонстрирует LC/MS инсулина, экстрагированного из препарата матриксного носителя, после 3 месяцев хранения при 4-5°C.

Сравнение спектров LC/MS панелей А и В фиг. 1 показывает, что эти два спектра являются сходными. Эти результаты предполагают, что препарат матриксного носителя не уменьшает стабильность фармацевтического агента и что связи между этим

30. фармацевтическим агентом (инсулином) и матриксным носителем не являются ковалентными.

**Пример 7: Экстракция фармацевтического агента из матриксного носителя**

Для демонстрации, что этот фармацевтический агент образует комплекс с этим матриксным носителем, защищая его от наружной среды, тестировали два пероральных

35. препарата с чувствительным фармацевтическим агентом, таким как белки. Этими тестируемыми фармацевтическими агентами были ДНКазы и инсулин.

Состав препарата ДНК-азы (упакованного в капсуле):

|    |      |                    |
|----|------|--------------------|
| 40 | 50 г | ДНКазы             |
|    | 25 г | Диоксид кремния    |
|    | 80 г | Масло жожоба       |
|    | 80 г | Облепиховое масло  |
|    | 60 г | Оливковое масло    |
|    | 90 г | Пальмовое масло    |
|    | 75 г | Амилопектин        |
| 45 | 25 г | Бета-циклодекстрин |

Состав препарата инсулина (упакованного в капсуле):

|  |      |                      |
|--|------|----------------------|
|  | 2 г  | Инсулин              |
|  | 30 г | Диоксид кремния R972 |

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 50 г  | Бета-циклодекстрин |
| 200 г | Нутриоза           |
| 50 г  | Мальтсорб          |
| 260 г | Оливковое масло    |
| 260 г | Пальмовое масло    |
| 200 г | Облепиховое масло  |

### Способы

Каждую капсулу препарата ДНКазы обрабатывали в 20 мл воды при 35°C в течение ~1 часа. Брели первую пробу. Добавляли 5 мл гексана и эту смесь осторожно смешивали и затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут и брали вторую пробу. Затем эту смесь сильно перемешивали, и центрифугировали, и брали третью пробу (и разводили в 5 раз). Содержание ДНКазы рассчитывали из площади пика ДНКазы в хроматограмме в сравнении с калибровочной кривой. Эти результаты суммированы в таблице ниже.

| Количество ДНКазы на капсулу, рассчитанное при помощи ВЖХ-способа |       |       |                                      |          |         |            |  |
|---|-------|-------|--------------------------------------|----------|---------|------------|--|
| Рассчитанная масса ДНКазы (мг)                                    |       |       | Площадь пика ДНКазы                  |          |         |            |  |
| 3rd   | 2nd   | 1st   | 3rd                                  | 2nd      | 1st     |            |  |
| 97,91   | 17,86 | 12,67 | 21460,3                              | 19570,7  | 13890,1 | капсула 1  |  |
| 106,15  | 21,70 | 9,83  | 23265,4                              | 23781,7  | 10767,7 | капсула 2  |  |
| 101,61  | 19,64 | 11,64 | 22269,8                              | 21522,2  | 12752,8 | капсула 3  |  |
| 97,59   | 16,69 | 8,34  | 21389,1                              | 18293,5  | 9134,4  | капсула 4  |  |
| 102,38  | 18,59 | 10,97 | 22439,1                              | 20371,1  | 12025,6 | капсула 5  |  |
| 98,80   | 16,04 | 14,78 | 21653,8                              | 17578,6  | 16194,6 | капсула 6  |  |
| 127,23  | 22,44 | 11,68 | 27886,5                              | 24594,40 | 12797,7 | капсула 7  |  |
| 101,94  | 18,42 | 11,06 | 22343,3                              | 20183,10 | 12122,1 | капсула 8  |  |
| 103,04  | 20,51 | 10,75 | 22584,8                              | 22471,90 | 11783,9 | капсула 9  |  |
| 119,38  | 21,98 | 13,65 | 26165,80                             | 24084,00 | 14955,4 | капсула 10 |  |
| 105,60  | 19,39 | 11,54 | Среднее стандартное отклонение       |          |         |            |  |
| 9,85  | 2,24  | 1,84  |                                      |          |         |            |  |
| 9,33  | 11,55 | 15,99 | Относительное стандартное отклонение |          |         |            |  |

Дополнительный анализ показывает, что добавление 2,5% поверхностно-активного вещества (такого как ТВИН 20) приводит к дополнительному 8-10% увеличению извлечения ДНКазы из композиции матриксного носителя. Подобные результаты повторяли для инсулина в качестве фармацевтического агента в препарате композиции матриксного носителя.

Кроме того, препарат инсулина тестировали инкубированием со смесью кишечных ферментов при 37°C в течение различных периодов времени до 16 часов. Эти результаты не обнаруживали деградации инсулина.

Выполняли дополнительные эксперименты для растворения препарата инсулина инкубированием при 37°C в различных средах, таких как чистая вода, солевой раствор, кислотный раствор с пепсином, фетальная свиная сыворотка и солевой раствор с 2,5% Твином 20. Разрушение этого матриксного носителя в основном наблюдали в средах, которые содержат синтетические или природные поверхностно-активные вещества крови, такие как, например, Твин 20 или сыворотка.

### Пример 8: Инъекция композиции матриксного носителя, содержащей инсулин, в сравнении с инъекцией стандартного инсулина

Использовали следующие препараты инсулина:

Препарат I - Стандартный препарат инсулина

Инъекционный раствор инсулина в ЗФР, 50 МЕ

- Рекомбинантный инсулин человека в лиофилизированной форме растворяли в

фосфатном буфере при концентрации 50 МЕ/мл.

Препарат II - Композиция матричного носителя

Композиция матричного носителя с препаратом инсулина, 50 МЕ

- Состав для этого препарата подробно описан в примере 7 выше.

5 Экспериментальные подробности

Это исследование включало в себя 8 животных (крыс) в каждой группе.

Пробы крови брали под анестезией галотаном из хвоста крысы. Уровни глюкозы измеряли из каждой проб крови глюкометром FreeStyle, Abbott. После взятия пробы крови хранили на льду и затем центрифугировали при 3500 об/мин, 4°C для отделения плазмы. Уровень инсулина в плазме крысы измеряли при помощи набора ELISA для инсулина человека (Millipore kit (Cat. # EZHI-14K).

10 После взятия первой пробы крови крыс инъецировали Препаратом I (только инсулин, 50 МЕ) или Препаратом II (тем же самым инсулином в композиции матричного носителя, 50 МЕ). Дополнительные пробы крови брали при временных интервалах после этой инъекции: 3 часа, 6 часов, 9 часов, 12 часов и 24 часа.

15 Результаты, иллюстрированные на фигуре 2A, показывают, что уровни глюкозы крови уменьшались после инъекции Препарата II в сравнении с инъекцией стандартного инсулина (Препарата I). Кроме того, результаты, иллюстрированные на фигуре 2B, показывают, что концентрация в плазме инъецированного инсулина человека в крысах, измеренная при помощи набора ELISA для инсулина человека (Cat. # EZHI-14K), является все еще высокой после 25 часов, если эти крысы были инъецированы Препаратом II, в сравнении с инъекцией стандартного препарата инсулина (Препарата I).

#### Формула изобретения

25 1. Композиция матричного носителя для применения в фармацевтической системе доставки для перорального введения, причем эта композиция является суспензией состоящего из частиц материала в непрерывной масляной фазе, где состоящий из частиц материал содержит:

30 первую твердую фазу, содержащую наночастицы диоксида кремния, имеющие гидрофобную поверхность, где размер этих наночастиц диоксида кремния находится в диапазоне приблизительно 5-1000 нм; и

вторую твердую фазу, содержащую биополимер, имеющий гидрофильные и гидрофобные части, где указанный биополимер содержит полисахарид,

35 и указанная непрерывная масляная фаза ассоциирована с указанной первой и указанной второй твердыми фазами, и масса биополимера по меньшей мере в два раза больше, чем масса наночастиц диоксида кремния.

2. Композиция матричного носителя по п.1, где плотность первой твердой фазы является более высокой чем  $1,4 \text{ г/см}^3$ .

40 3. Композиция матричного носителя по п.1, где эти наночастицы диоксида кремния имеют поверхность, модифицированную таким образом, что она является гидрофобной.

4. Композиция матричного носителя по п.1, где этот биополимер имеет структуру, выбранную из линейной структуры, циклической структуры и разветвленной структуры.

45 5. Композиция матричного носителя по п.1, где полисахарид содержит крахмал, декстрин, целлюлозу, хитин, альфа-глюкан, бета-глюкан, амилопектин, гликоген, хитозан, циклодекстрин, мукополисахарид или их производные или комбинации.

6. Композиция матричного носителя по п.1, где масло содержит одно или несколько природно-встречающихся масел; одно или несколько синтетических масел, один или несколько восков, ланолин, жирный спирт, предпочтительно 2-октилдодеканол, эфир

жирной кислоты или фенилсиликон, предпочтительно фенилтриметиконы, дифенилдиметиконы и полиметилфенилсилоксаны или их комбинации.

7. Композиция матричного носителя по п.1, где это масло выбрано из группы, состоящей из кунжутного масла, оливкового масла, льняного масла, масла энотеры, силиконового масла, масла облепихи крушиновидной, пальмового масла или любой их комбинации; или из группы, состоящей из подсолнечного масла, кукурузного масла, соевого масла, масла жожоба, костно-мозгового масла, масла из виноградных косточек, масла лесного ореха, абрикосового масла, масла австралийского ореха, пальмового масла, миндального масла, касторового масла и т.п. или любой их комбинации; или из группы, содержащей облепиховое масло, масло жожоба, оливковое масло или их комбинации; или из группы, содержащей оливковое масло, льняное масло, облепиховое масло, кунжутное масло, пальмовое масло или их комбинации; или из группы, содержащей масло жожоба, облепиховое масло, кунжутное масло, оливковое масло или их комбинации; или из группы, содержащей воск, масло жожоба, облепиховое масло, кунжутное масло, оливковое масло или их комбинации; или из группы, содержащей льняное масло, облепиховое масло, оливковое масло, пальмовое масло или их комбинации.

8. Композиция матричного носителя по п.1, где объемное отношение между первой твердой фазой и второй твердой фазой определяют в соответствии с уравнением 1:

$V1 \times c1 \leq V2 \times c2$  (уравнение 1);

где

$V1$  обозначает объем первой твердой фазы;

$c1$  обозначает скорость звука в первой твердой фазе;

$V2$  обозначает объем второй твердой фазы; и

$c2$  обозначает скорость звука во второй твердой фазе.

9. Композиция матричного носителя по п.1, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один антиоксидант, где этот по меньшей мере один антиоксидант содержит бета-каротин; и/или аминокислоту, выбранную из группы, состоящей из аргинина, лизина, глутаминовой кислоты, аспарагиновой кислоты и гистидина и их комбинаций и производных.

10. Композиция матричного носителя по п.1, где указанная композиция является безводной.

11. Способ получения композиции матричного носителя по п.1, предусматривающий: смешивание первой твердой фазы с маслом, где эта первая твердая фаза содержит наночастицы диоксида кремния, имеющие гидрофобную поверхность и размер частиц приблизительно 5-1000 нм;

активирование второй твердой фазы, где эта вторая твердая фаза содержит биополимер, имеющий гидрофильную и гидрофобную части, где биополимер содержит полисахарид, причем активирование предусматривает размалывание, вакуумную обработку, химическую обработку, ультразвуковую обработку или любую их комбинацию;

добавление этой активированной второй твердой фазы в масло; и

смешивание масла, содержащего первую твердую фазу, и масла, содержащего активированную вторую твердую фазу.

12. Способ по п.11, где

одну или несколько стадий этого способа выполняют в вакууме или в инертной атмосфере, и/или

где этот способ, дополнительно предусматривает гомогенизацию смеси масла,

содержащего первую твердую фазу, и масла, содержащего активированную вторую твердую фазу; и/или

дополнительно предусматривает созревание композиции матричного носителя в течение приблизительно 1-72 часов, где указанное созревание предпочтительно выполняется при температуре в диапазоне приблизительно 1-25°C.

13. Способ по п.11, дополнительно предусматривающий добавление агента, выбранного из антиоксиданта, аминокислоты или их комбинации, необязательно предварительно смешанных с маслом, в а) масло, содержащее активированную вторую твердую фазу; б) масло, содержащее первую твердую фазу; или с) смесь масла, содержащего активированную вторую твердую фазу, и масла, содержащего первую твердую фазу.

15

20

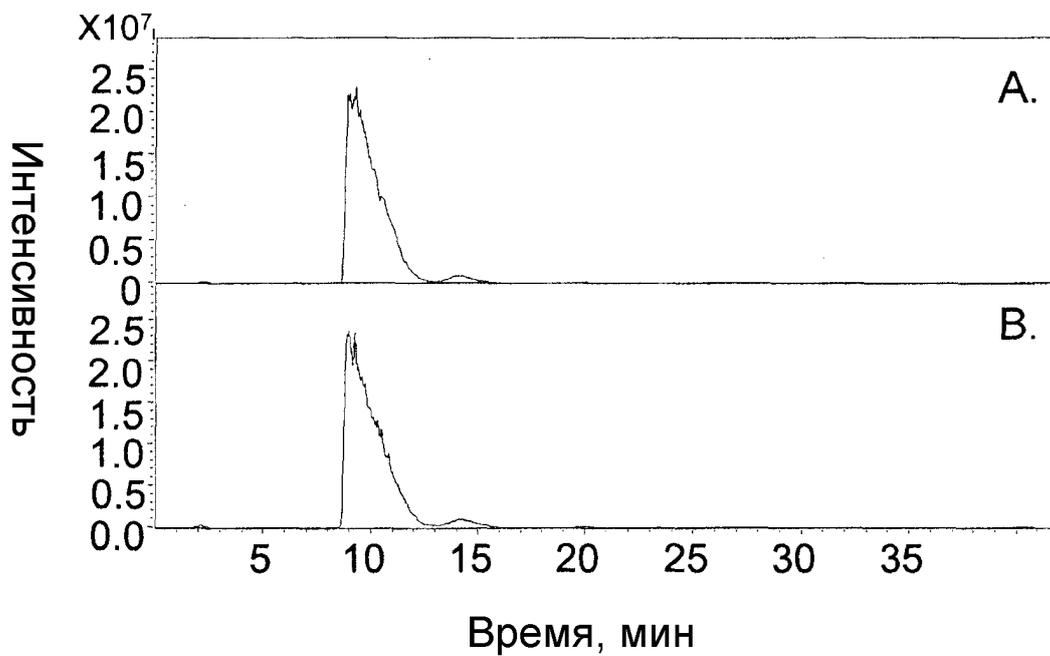
25

30

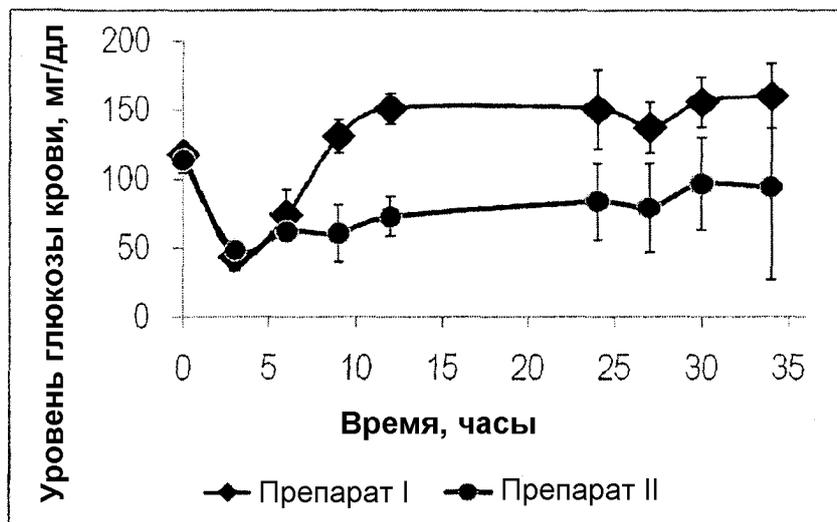
35

40

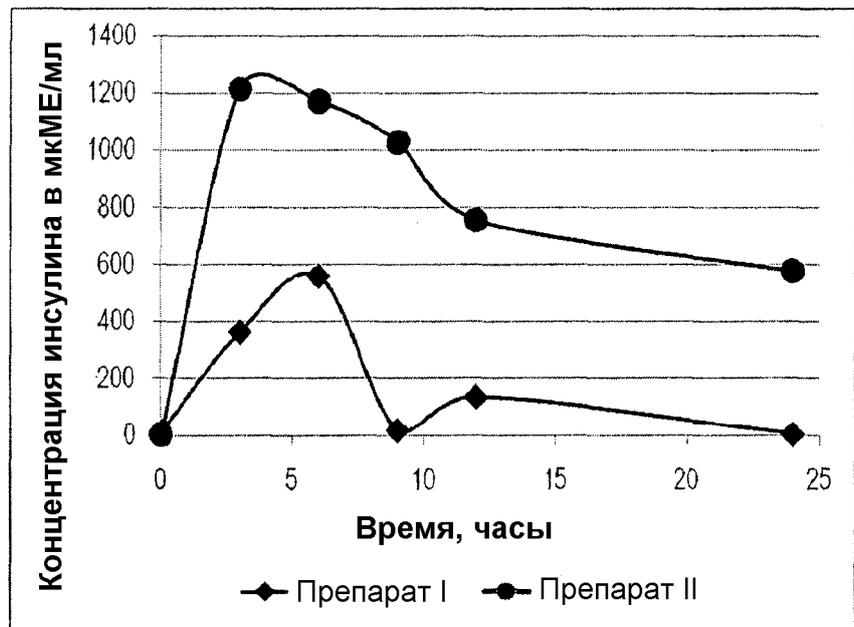
45



Фиг. 1



Фиг. 2А



Фиг. 2В