



(51) МПК  
 А61К 9/00 (2006.01)  
 А61К 47/14 (2006.01)  
 А61К 47/44 (2006.01)  
 А61К 47/24 (2006.01)  
 А61К 31/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

А61К 9/00 (2006.01); А61К 47/14 (2006.01); А61К 47/44 (2006.01); А61К 47/24 (2006.01); А61К 31/00 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015131112, 27.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
27.12.2013

Дата регистрации:  
04.04.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
28.12.2012 KR 10-2012-0157562

(43) Дата публикации заявки: 01.02.2017 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 04.04.2018 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 28.07.2015

(86) Заявка РСТ:  
KR 2013/012259 (27.12.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2014/104784 (03.07.2014)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

Ю Ха На (KR),  
БАЙК Хиё Дзунг (KR),  
ЯНГ Вон Киу (KR),  
КО Дзин Йоунг (KR),  
ДЗУНГ Сунг Бум (KR),  
АН Сунг Вон (KR),  
КИ Мин Хио (KR)

(73) Патентообладатель(и):

ЧОНГ КУН ДАНГ ФАРМАСЬЮТИКАЛ  
КОРП. (KR)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2009024797 A1, 26.02.2009. WO  
2005048952 A2, 02.06.2005. CN 101978947 A,  
23.02.2011. EP 0760237 A1, 05.03.1997. WO  
2011112875 A2, 15.09.2011. RU 94031898 A1,  
27.02.1997. EARL G. HAMMOND et al.  
Soybean Oil, Bailey's Industrial Oil and Fat  
Products, Sixth Edition, Six Volume Set. Edited  
by Fereidoon Shahidi. 2005 John Wiley & Sons,  
Inc. В.И. (см. прод.)

(54) ЛИПИДНЫЙ ПРЕДКОНЦЕНТРАТ КАТИОННОГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО  
ВЕЩЕСТВА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к липидному предконцентрату для длительного высвобождения фармакологически активного вещества и фармацевтической композиции, содержащей липидный предконцентрат. Липидный предконцентрат содержит а) по меньшей мере один сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты; б) по меньшей мере один нейтральный фосфолипид; с) по меньшей мере один

отвердитель жидких кристаллов и d) по меньшей мере одно анионное якорное средство, где предконцентрат с длительным высвобождением существует в виде липидной жидкой фазы в отсутствие водосодержащей жидкости и переходит в жидкий кристалл после воздействия водосодержащей жидкости. Осуществление изобретения позволяет получить безопасный и биологически разлагаемый предконцентрат с длительным высвобождением катионного

фармакологически активного вещества  
посредством ионного взаимодействия между  
анионным якорным средством и катионным

фармакологически активным веществом. 2 н. и  
10 з.п. ф-лы, 48 пр., 5 табл., 5 ил.

(56) (продолжение):

**ЧУЕШОВ. Промышленная технология лекарств, том 1, Харьков, издательство НФАУ, 2002.**

R U 2 6 4 9 8 1 0 C 2

R U 2 6 4 9 8 1 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 47/44* (2006.01)  
*A61K 47/24* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/00* (2006.01); *A61K 47/14* (2006.01); *A61K 47/44* (2006.01); *A61K 47/24* (2006.01); *A61K 31/00* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015131112, 27.12.2013**(24) Effective date for property rights:  
**27.12.2013**Registration date:  
**04.04.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**28.12.2012 KR 10-2012-0157562**(43) Application published: **01.02.2017** Bull. № 4(45) Date of publication: **04.04.2018** Bull. № 10(85) Commencement of national phase: **28.07.2015**(86) PCT application:  
**KR 2013/012259 (27.12.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/104784 (03.07.2014)**Mail address:  
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**YU Kha Na (KR),  
BAJK Khie Dzung (KR),  
YANG Von Kiu (KR),  
KO Dzin Joung (KR),  
DZUNG Sung Bum (KR),  
AN Sung Von (KR),  
KI Min Khio (KR)**

(73) Proprietor(s):

**CHONG KUN DANG FARMASYUTIKAL  
KORP. (KR)**

**(54) LIPID PRECONCENTRATE OF SUSTAINED RELEASE CATIONIC PHARMACOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to lipid preconcentrate for the sustained release of a pharmacologically active substance and a pharmaceutical composition containing a lipid preconcentrate. Lipid precondition comprises a) at least one sorbitan unsaturated fatty acid ester; b) at least one neutral phospholipid; c) at least one hardener of liquid crystals and d) at least one anionic anchoring, where the sustained release pre-concentrate exists as a lipid

liquid phase in the absence of a water-containing liquid and passes into a liquid crystal after exposure to a water-containing liquid.

EFFECT: invention allows to obtain a safe and biodegradable preconcentrate with a sustained release of a cationic pharmacologically active substance by ionic interaction between the anionic anchor agent and the cationic pharmacologically active substance.

12 cl, 48 ex, 5 tbl, 5 dwg

RU 2 649 810 C2

RU 2 649 810 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к липидному предконцентрату с длительным высвобождением, содержащему анионное якорное средство, и к содержащей его фармацевтической композиции.

5 Уровень техники

Состав с длительным высвобождением предназначен для высвобождения однократной дозы фармакологически активного вещества с предопределенной скоростью для поддержания эффективной концентрации вещества в кровотоке в течение конкретного периода времени с минимизацией побочных эффектов, вызываемых приемом нескольких доз.

10 Типичным представителем используемых в настоящее время биологически разлагаемых материалов, одобренных для применения в средствах с длительным высвобождением управлением Food and Drug Administration (FDA), является PLGA [сополимер молочной и гликолевой кислот]. В патенте США № 5480656 описано  
15 длительное высвобождение фармакологически активного вещества посредством разложения PLGA на молочную кислоту и гликолевую кислоту в течение определенного периода времени *in vivo*. Однако кислотные продукты разрушения PLGA индуцируют воспаление, снижают клеточный рост (K. Athanasiou, G.G. Niederauer and C.M. Agrawal, *Biomaterials*, 17, 93 (1996)). Длительное высвобождение требует инъекции 10~100 мкм  
20 частиц PLGA с нагруженным на них фармакологически активным веществом, но это служит источником боли или воспаления.

В качестве альтернативного решения задач в международной патентной публикации № WO 2005/117830 описан предсостав, содержащий по меньшей мере один нейтральный  
25 диациллипид и/или токоферол, по меньшей мере один фосфолипид и по меньшей мере один биосовместимый, кислородсодержащий органический растворитель с низкой вязкостью. Другая альтернатива описана в международной патентной публикации № WO 2006/075124, относящейся к предсоставу, содержащему по меньшей мере один  
30 диацилглицерин, по меньшей мере один фосфатидилхолин, по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель и по меньшей мере один аналог соматостатина. Эти предсоставы обеспечивают длительное высвобождение  
фармакологически активного вещества *in vivo* в течение двух или более недель, и из их полимерных систем не образуются такие продукты разрушения, как молочная кислота  
или гликолевая кислота, таким образом, не вызывая боли или воспаления. Однако при  
использовании этих составов возникает проблема, заключающаяся в том, что их  
35 обязательный органический растворитель приводит к уменьшению активности некоторых фармакологически активных веществ (H. Ljusberg-Wahre, F. S. Nielse, 298, 328-332 (2005); H. Sah, Y. Bahl, *Journal of Controlled Release* 106, 51-61(2005)). Кроме того, не существует композиции, способной к поддержанию длительного высвобождения  
иным способом, чем обеспечиваемым жидкокристаллической фазой, указанной в этой  
40 патентной публикации.

Достигая наивысшей точки в настоящем изобретении, интенсивное и тщательное исследование авторов настоящего изобретения в области составов с длительным высвобождением привело к открытию того, что липидный предконцентрат, содержащий  
а) по меньшей мере одно средство, формирующее жидкие кристаллы; б) по меньшей  
45 мере один нейтральный фосфолипид; в) по меньшей мере один отвердитель жидких кристаллов; д) по меньшей мере одно анионное якорное средство, которое существует в виде липидной жидкой фазы в отсутствие водосодержащей жидкости и переходит в жидкий кристалл после воздействия водосодержащей жидкости и е) фармацевтическую

композицию, содержащую по меньшей мере одно катионное фармакологически активное вещество с суммарным зарядом (+) в дополнение к предконцентрату, демонстрирует улучшенный профиль длительного высвобождения в результате ионного взаимодействия между катионным фармакологически активным веществом и анионным якорным средством.

Ниже приведено описание известного уровня техники, относящегося к настоящему изобретению.

В международной патентной публикации № WO 2009/024795 описана композиция, содержащая смесь с низкой вязкостью по меньшей мере одного неполимерного матрикса с контролируемым высвобождением, по меньшей мере одного биосовместимого органического растворителя, по меньшей мере одного пептидного фармакологически активного вещества и по меньшей мере одной жирорастворимой кислоты. Однако обязательный органический растворитель снижает активность некоторых фармакологически активных веществ, а жирорастворимая кислота не действует в качестве типичной кислоты, но действует только как стабилизатор растворения, что отличается от настоящего изобретения тем, что композиция не подходит для улучшения длительного высвобождения фармакологически активных веществ.

В международной патентной публикации № WO 2008/152401 описана композиция для задержанной доставки пептидного фармакологически активного вещества, содержащая по меньшей мере один положительно заряженный пептидный ион и по меньшей мере одну соль фармакологически активного вещества, содержащую отрицательно заряженный противоион, и носитель с контролируемым высвобождением. Однако в этой композиции носитель с контролируемым высвобождением может содержать биоустойчивый полимер, такой как PLGA, при этом фармакологически активное вещество ограничено пептидами. Кроме того, соль фармакологически активного вещества, содержащая противоион, разновидность фармакологически активного вещества, применяемого с матриксами с контролируемым высвобождением, отличается от фармакологически активного вещества по настоящему изобретению по причине отсутствия взаимодействий между матриксом с контролируемым высвобождением и ионом.

В патентной публикации Японии № 62-1239226 описано, что у фармакологически активного вещества, содержащего катионную группу, которое растворено или диспергировано в растворе, происходит ионный обмен с карбоксильной группой гиалуроновой кислоты, таким образом, стимулируя медленную диффузию фармакологически активного вещества. Однако для состава с длительным высвобождением с гиалуроновой кислотой трудно обеспечивать достаточно длительное высвобождение при разложении даже при рассмотрении полного ионного обмена между гиалуроновой кислотой и катионным фармакологически активным веществом, ассоциированным с вязкой гиалуроновой кислотой. Кроме того, учитывая, что механизм длительного высвобождения основан на вязкости гиалуроновой кислоты, фармакологически активному веществу с высокой водорастворимостью более трудно достичь желаемого длительного высвобождения. По этой причине работа, на которую приводится ссылка, отличается от настоящего изобретения.

В международной патентной публикации № WO 1999/033491 описаны фармацевтические композиции с длительным высвобождением ионных фармакологически активных веществ, содержащие ионные соединения, которые заряжены противоположно ионному фармакологически активному веществу и которые способны к увеличению гидрофобности вещества. Композиция подобна композиции

по настоящему изобретению в том, что длительное высвобождение продлевается с использованием ионного соединения, содержащего противоион, и в том, что его можно вводить посредством подкожной инъекции. Однако она отличается от настоящего изобретения в следующем. Длительное высвобождение фармакологически активного вещества не основано на прямом ионном взаимодействии между фармакологически активным веществом и соединением с противоионом, а основано на улучшении гидрофобности фармакологически активного вещества. Кроме того, выявлено, что эта композиция демонстрирует время длительного высвобождения только в пределах нескольких часов, как измеряли у крыс, которым проводили подкожные инъекции в область спины.

В патенте США № 7731947 описана композиция, содержащая: гранулярный состав, содержащий интерферон, сахарозу, метионин и цитратный буфер, в котором суспендирован органический растворитель, такой как бензилбензоат. В одном из примеров описано, что в органическом растворителе растворяют фосфатидилхолин вместе с витамином Е (токоферолом) и используют для диспергирования в нем гранулярного состава. Однако эта композиция отличается от настоящего изобретения тем, что композицию используют для диспергирования твердых частиц, и она не обеспечивает формирование жидких кристаллов.

В патенте США № 7871642 описан способ получения дисперсии для доставки фармакологически активного вещества, включающий диспергирование гомогенной смеси фосфолипида, коэмульгатора полиоксиэтилена, триглицерида и этанола в воде, где в качестве одного из полиоксиэтиленовых поверхностно-активных веществ можно использовать сложный полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты (полисорбат) или полиоксиэтиленовые производные витамина Е. Однако сложные полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленовые производные витамина Е, получаемые посредством конъюгации гидрофильного полимера полиоксиэтилена со сложным сорбитановым эфиром жирной кислоты и витамином Е, соответственно, совершенно отличаются по структуре от сложного сорбитанового эфира жирной кислоты и витамина Е. Как правило, их используют в качестве гидрофильных поверхностно-активных веществ, эксплуатируя свойства полиоксиэтилена, который отличается от компонента по настоящему изобретению.

В патенте США № 5888533 описана жидкая композиция для формирования твердого имплантата, содержащая: неполимерный, нерастворимый в воде, биологически разлагаемый материал и биосовместимый органический растворитель, растворяющий материал до минимума и растворимый или диспергируемый в воде или биологических жидкостях и способный к диффузии или вымыванию из композиции в биологическую жидкость после помещения в организм, после чего неполимерный, нерастворимый в воде, биологически разлагаемый материал коагулирует или осаждается с формированием твердого имплантата. В этой композиции в качестве неполимерного материала описаны стероидные спирты, холестериновые эфиры, жирные кислоты, глицериды жирных кислот, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, сложные сорбитановые эфиры жирных кислот, жирные спирты, комбинации жирных спиртов с жирными кислотами посредством этерификации, ангидриды жирных кислот, фосфолипиды, ланолин, ланолиновые спирты и их комбинации, а в качестве одного из растворителей используют этанол. Однако отличия от настоящего изобретения заключаются в том, что эта композиция не может формировать жидких кристаллов и предназначена для формирования твердых имплантатов посредством простой коагуляции или осаждения нерастворимых в воде материалов, и в том, что необходимо обязательно использовать

множество органических растворителей.

Раскрытие изобретения

Техническая задача

Таким образом, целью настоящего изобретения является предоставление липидного предконцентрата с длительным высвобождением для улучшения длительного высвобождения катионного фармакологически активного вещества, содержащего анионные якорные средства.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление липидного предконцентрата с длительным высвобождением, содержащего анионные якорные средства, не имеющего проблем с безопасностью и способностью к биологическому разложению.

Решение задачи

По одному из его аспектов настоящее изобретение относится к липидному предконцентрату с длительным высвобождением, содержащему: а) по меньшей мере одно средство, формирующее жидкие кристаллы; б) по меньшей мере один нейтральный фосфолипид; с) по меньшей мере один отвердитель жидких кристаллов и d) по меньшей мере одно анионное якорное средство, которое существует в виде липидной жидкой фазы в отсутствие водосодержащей жидкости и переходит в жидкий кристалл после воздействия водосодержащей жидкости.

По другому его аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей липидный предконцентрат с длительным высвобождением и е) по меньшей мере одно катионное фармакологически активное вещество с суммарным зарядом (+), в которой катионное фармакологически активное вещество демонстрирует улучшенное длительное высвобождение в результате ионного взаимодействия между анионным якорным средством и катионным фармакологически активным веществом.

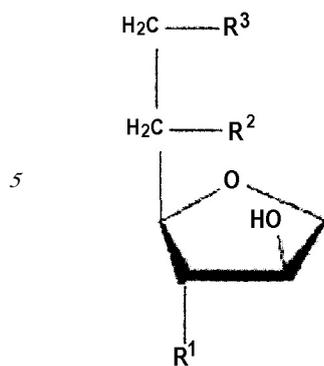
Ниже приведено подробное описание каждого компонента.

а) Средство, формирующее жидкие кристаллы

Средство, формирующее жидкие кристаллы, используемое в настоящем изобретении, отвечает за формирование неламинарных жидких кристаллов, и его можно выбирать из сложных сорбитановых эфиров ненасыщенных жирных кислот: моноацилглицерин, диацилглицерин и их комбинации.

Для применения в настоящем изобретении в качестве средства, формирующего жидкие кристаллы, сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты предпочтительно содержит в полярной головке две или более групп -ОН (гидроксильных). Этот сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты можно представить приведенной ниже химической формулой 1. Соединение химической формулы 1 представляет собой сложный сорбитановый моноэфир, где  $R^1=R^2=OH$ ,  $R^3=R$ , и сложный сорбитановый диэфир, где  $R^1=OH$ ,  $R^2=R^3=R$ , где R представляет собой сложноэфирную алкильную группу с 4-30 атомами углерода с по меньшей мере одной ненасыщенной связью.

[Химическая формула 1]



15 Описывая подробно, сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты по настоящему изобретению можно выбирать из сложного сорбитанового моноэфира, сложного сорбитанового сесквиэфира, сложного сорбитанового диэфира и их комбинации, которые можно получать из жирных кислот, которые можно получать из китового жира и рыбьего жира, а также растительных масел (например, кокосового масла, касторового масла, оливкового масла, арахисового масла, рапсового масла, кукурузного масла, кунжутного масла, хлопкового масла, соевого масла, масла семян подсолнечника, сафлорового масла, льняного масла и т.д.), и животных жиров и масел (например, молочного жира, свиного сала и говяжьего сала).

20 Сложный сорбитановый моноэфир представляет собой соединение, в котором одна группа жирной кислоты посредством сложноэфирной связи связана с сорбитаном, и его можно выбирать из сорбитанмоноолеата, сорбитанмонолинолеата, сорбитанмонопальмитоолеата, сорбитанмономиристолеата и их комбинации.

25 Сложный сорбитановый сесквиэфир представляет собой соединение, в котором в среднем 1,5 группы жирных кислот посредством сложноэфирной связи связаны с сорбитаном, и его можно выбирать из сорбитансесквиолеата, сорбитансесквилинолеата, сорбитансесквипальмитоолеата, сорбитансесквимиристолеата и их комбинации.

30 Сложный сорбитановый диэфир представляет собой соединение, в котором две группы жирных кислот посредством сложноэфирной связи связаны с сорбитаном, и его можно выбирать из нескольких соединений сорбитандиолеата, сорбитандилинолеата, сорбитандипальмитоолеата, сорбитандимиристолеата и их комбинации.

35 Для применения в настоящем изобретении сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты предпочтительно выбран из сорбитанмоноолеата, сорбитанмонолинолеата, сорбитанмонопальмитоолеата, сорбитанмономиристолеата, сорбитансесквиолеата и их комбинации.

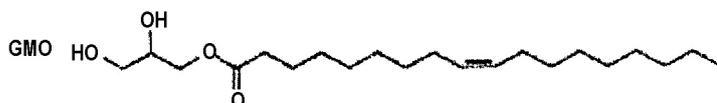
40 Моноацилглицерол, который в настоящем изобретении можно использовать в качестве другого средства, формирующего жидкие кристаллы, состоит из глицерина в качестве полярной головки и одной жирной кислоты в качестве хвостовой части, связанных сложноэфирной связью, в то время как диацилглицерин содержит полярную головку из глицерина, который сложноэфирными связями связан с двумя жирными кислотами. В настоящем изобретении группы жирных кислот, которые могут быть связаны с моно- или диацилглицерином, могут содержать одинаковое или различное количество атомов углерода в диапазоне от 4 до 30, и независимо могут быть насыщенными или ненасыщенными. Жирную кислоту можно выбирать в количестве более одной из групп, состоящих из пальмитиновой кислоты, пальмитоолеиновой кислоты, лауриновой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, капроновой кислоты, энантовой кислоты, каприловой кислоты, пеларгоновой кислоты, каприновой кислоты, миристиновой кислоты, миристоолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, арахидиновой кислоты, бегеновой кислоты, лигноцериновой кислоты, церотиновой

кислоты, линоленовой кислоты, альфа-линоленовой кислоты (ALA), эйкозапентаеновой кислоты (EPA), докозагексаеновой кислоты (DHA), линолевой кислоты (LA), гамма-линолевой кислоты (GLA), дигомо-гамма-линолевой кислоты (DGLA), арахидоновой кислоты (AA), олеиновой кислоты, вакценовой кислоты, элаидиновой кислоты,  
 5 эйкозановой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты и их комбинации.

Конкретно, моноацилглицерин по настоящему изобретению можно выбирать в количестве более одного из включаемых настоящим изобретением: глицеринмонобутирата, глицеринмонобегената, глицеринмонокаприлата, глицеринмонолаурата, глицеринмонометакрилата, глицеринмонопальмитата,  
 10 глицеринмоностеарата, глицеринмоноолеата, глицеринмонолинолеата, глицеринмоноарахидата, глицеринмоноарахидоната, глицеринмоноэруката и их комбинации. Предпочтительно можно использовать глицеринмоноолеат (GMO) приведенной ниже химической формулы 2.

[Химическая формула 2]

15

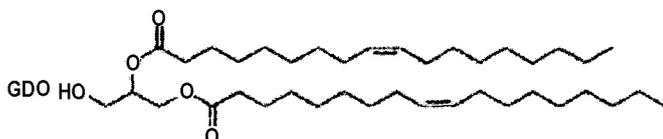


20

Диацилглицерин по настоящему изобретению можно выбирать в количестве более одного из глицериндигегената, глицериндилаурата, глицериндиметакрилата, глицериндипальмитата, глицериндистеарата, глицериндиолеата, глицериндилинолеата, глицериндиэруката, глицериндимиристата, глицериндирициноолеата, глицериндипальмитоолеата и их комбинации. Предпочтительно можно использовать глицериндиолеат (GDO) приведенной ниже химической формулы 3.

[Химическая формула 3]

25



б) Нейтральный фосфолипид

30

Фосфолипиды по настоящему изобретению в общепринятых способах необходимы для получения ламеллярных структур, таких как липосомы, но сами они не могут формировать структуры с неламеллярной фазой, такой как жидкий кристалл. Однако фосфолипиды могут участвовать в обусловленном формирующим жидкие кристаллы средством формировании структур с неламеллярной фазой, служа в качестве  
 35 стабилизаторов получаемых жидких кристаллов.

40

Фосфолипид, пригодный по настоящему изобретению, предпочтительно является нейтральным и содержит насыщенную или ненасыщенную сложноэфирную алкильную группу из 4-30 атомов углерода с полярной головкой. Фосфолипид можно выбирать в количестве более одного из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина и их комбинации в соответствии со структурой полярной головки.

45

Фосфолипиды присутствуют в растениях и у животных, например, в соевых бобах и яйцах. В фосфолипидах длинные алкильные сложноэфирные группы, которые формируют гидрофобные хвосты, включают цепи насыщенных жирных кислот, такие как моно- и дипальмитоиловые, моно- и димиристоиловые, моно- и дилауриловые и моно- и дистеариловые цепи и цепи ненасыщенных жирных кислот, такие как моно- или дилинолеил, моно- и диолеил, моно- и дипальмитоолеил и моно- и димиристоолеил. Кроме того, в фосфолипидах могут сосуществовать сложные эфиры насыщенных и

ненасыщенных жирных кислот.

с) Отвердитель жидких кристаллов

Отвердитель жидких кристаллов по настоящему изобретению самостоятельно не может формировать ни неламинарную структуру, в отличие от формирующего жидкие кристаллы средства, ни ламеллярную структуру, такую как липосома, в отличие от фосфолипидов. Однако отвердитель жидких кристаллов способствует формированию структур с неламинарной фазой, обусловленному формирующим жидкие кристаллы средством, посредством увеличения кривизны неламинарных структур с усилением упорядоченного сосуществования масла и воды. Для этой функции преимущественно необходимо, чтобы отвердитель жидких кристаллов в своей молекулярной структуре содержал сильно ограниченную полярную группу и объемную неполярную группу.

Однако на практике биосовместимое вещество, инъецируемое в организм, конкретно можно выбирать в качестве отвердителя жидких кристаллов по настоящему изобретению только посредством прямых и повторных экспериментов. Как результат, отвердители жидких кристаллов, подходящие для композиций по настоящему изобретению, обладают молекулярными структурами, которые отличаются друг от друга, и, таким образом, их нельзя исследовать как обладающих только одной молекулярной структурой. Общей структурной характеристикой, определенной посредством изучения всех идентифицированных отвердителей жидких кристаллов, является то, что они не содержат ионизируемых групп, таких как карбоксильная и аминокислотные группы, и содержат гидрофобные группы, содержащие объемные триацильные группы с 15-40 атомами углерода или кольцевой углеродной структурой. Предпочтительные примеры отвердителей жидких кристаллов по настоящему изобретению могут не содержать ионизируемых групп, таких как карбоксильная и аминокислотные группы, и содержат не более одной гидроксильной и сложноэфирной группы в качестве слабополярной головки, с гидрофобными группами, содержащими объемную триацильную группу с 20-40 атомами углерода или кольцевой углеродной структурой. Примеры отвердителей жидких кристаллов по настоящему изобретению в качестве неограничивающих примеров могут включать триглицерид, ретинилпальмитат, ацетат токоферола, холестерин, бензилбензоат, убихинон и их комбинации. Предпочтительно отвердитель жидких кристаллов можно выбирать в количестве более одного из ацетата токоферола, холестерина и их комбинации.

д) Анионные якорные средства

Как используют в настоящем документе, термин "ионные якорные средства" предназначен для включения всех средств, которые обеспечивают длительное высвобождение фармакологически активного вещества посредством ионного взаимодействия между фармакологически активным веществом и якорными средствами, содержащими противоположно заряженный ион, с этимологическим значением удерживания в непосредственной близости или подобно якорю.

В настоящем изобретении анионные якорные средства липидного предконцентрата с длительным высвобождением используют для улучшения длительного высвобождения катионного фармакологически активного вещества.

Для применения в настоящем изобретении анионное якорное средство может представлять собой соединение, содержащее полярную головную группу, которую можно выбирать по меньшей мере в количестве более одного из карбоксилата, фосфата, сульфата, сульфоната и их комбинации, с гидрофобной хвостовой частью с 4-40 атомами углерода.

Конкретно, примеры анионных якорных средств, содержащих полярную головку карбоксилата, в качестве неограничивающих примеров включают: пальмитиновую

кислоту, пальмитоолеиновую кислоту, лауриновую кислоту, масляную кислоту, валериановую кислоту, капроновую кислоту, энантовую кислоту, каприловую кислоту, пеларгоновую кислоту, каприновую кислоту, миристиновую кислоту, миристоолеиновую кислоту, стеариновую кислоту, арахидиновую кислоту, бегеновую кислоту, 5 лигноцериную кислоту, церотиновую кислоту, линоленовую кислоту, альфа-линоленовую кислоту (ALA), эйкозапентаеновую кислоту (EPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), линолевую кислоту (LA), гамма-линолевую кислоту (GLA), дигомо-гамма-линолевую кислоту (DGLA), арахидоновую кислоту (AA), олеиновую кислоту, вакценовую кислоту, элаидиновую кислоту, эйкозановую кислоту, эруковую кислоту, 10 нервоновую кислоту, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, памовую кислоту, липоевую кислоту и их комбинации.

Анионные якорные средства с фосфатной полярной головкой можно выбирать из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, фосфатидной кислоты и их комбинации с предпочтительным 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатом.

15 Анионные якорные средства с сульфатной полярной головкой в количестве более одного, но не ограничиваясь ими, можно выбирать из лаурилсульфата, холестеринсульфата и их комбинации.

Анионные якорные средства с сульфонатной полярной головкой в количестве более одного, но не ограничиваясь ими, можно выбирать из бензолсульфоната, 20 додецилбензолсульфоната и их комбинации.

е) Катионное фармакологически активное вещество

Термин катионное фармакологически активное вещество в настоящем изобретении относится к положительно заряженному фармакологически активному ингредиенту или к фармакологически активному ингредиенту с суммарным зарядом (+).

25 Катионное фармакологически активное вещество может находиться в форме, по меньшей мере выбранной из первичного амина, вторичного амина, третичного амина, ароматического амина, сульфония, иодония, аммония, фосфония, пиридиния, тиазолиния, имидазолиния, сульфоксония, изотиоурония, ацетидиния и диазония.

Конкретно, примеры катионного фармакологически активного вещества, пригодного 30 в настоящем изобретении, включают лейпролид, трипторелин, гозерелин, нафарелин, бусерелин, гистрелин, деслорелин, метерелин, гонадорелин, энтекавир, анастрозол, ривастигмин, акаподен, абиратерон, тиболон, фентанил, такролимус, метотрексат, тамсулозин, дутастерид, финастерид, солифенацин, тадалафил, донепезил, оланзапин, 35 рisperидон, арипипразол, налтрексон, варениклин, ропинирол, латанопрост, олопатадин, прогестерон, кетотифен, монтелукаст, гормон роста человека, трамадол, диазепам, диклофенак, пилокарпин, левокабастин, тимолол, бетаксоллол, картеолол, левобунолол, эпинефрин, дипивефрин, клонидин, апраклонидин, индометацин, ацикловир, тестостерон, статины, нифедипин, вориконазол, клотримазол, кетоконазол, фулвестрант, фибрат, октреотид, эстрадиол, кортизон, амфотерицин В, хлоргексидин, 40 кортикостероид, циклоспорин А, десмопрессин, соматостатин, кальцитонин, окситоцин, вазопрессин, фоллитропин-альфа или -бета, тиреотропин альфа, секретин, брадикинин, гипотензивный тканевый гормон, инсулин или производные инсулина, интерферон, тафтсин, магаинин, индолицидин, протегрин, полимиксин, грамицидин, вапреотид, эксенатид, лираглутид, CJC-1131, AVE010, LY548806 и TH-0318, BIM 51077, дегареликс, 45 глюкогон, дефензин, гистатин, галантамин, мемантин, такрин, алпразолам, цитрат тандоспирона, дифенилпираллин, циметидин, изотипендил, фенилэфрин, прокаинамид, хинидин, изосорбид, никорандил, амлодипин, атенолол, фероспин, флоксацин, цефалексин, пивоксил цефкапена, сульфаметоксазол, тетрациклин, метронидазол,

индапамид, папаверин, бромгексин, тиклопидин, карбэтапентан, фенилпропаноламин, цетиризин, мицин, ацетаминофен, коксиб, морфин, кодеин, оксикодон, бупренорфин, празозин, гидроксизин, буспирон, хлордiazепоксид, мепробамат, трифлуоперазин, клоразепат, абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, клопидогрель, 5 дикумарин, гепарин, варфарин, фенобарбитал, клобазам, фелбамат, карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, прогабид, тиагабин, топирамат, габапентин, прегабалин, этотоин, параметадион, бекламид, примидон, леветирацетам, ацетазоламид, ламотригин, фенацетилмочевину, вальпромид, валноктамид, репаглинид, метформин, глитазон, миглитол, вилдаглиптин, ситаглиптин, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, 10 глимепирид, гликлазид, глипизид, хлорпропамид, псевдоэфедрин, оксиметазолин, мепирамин, антазолин, дифенилгидрамин, карбиноксамин, доксиламин, клемастин, дименгидринат, пенирамин, трипролидин, хлорциклизин, меклизин, прометазин, тримепразин, ципрогептадин, азатадин, декстрометорфан, носкапин, хлорамбуцил, ломустин, бетаметазон, аспирин, пироксикам, карпрофен, флурбипрофен, тимолол, 15 надолол, теобромин, доксорубицин, алпренолол, соталол, ацебутолол, атенолол, бисопролол, эсмолол, метопролол, небилет, карведилол, целипролол, лабеталол, адалимумаб, азатиоприн, хлорохин, D-феницилламин, этанерцепт, ауортио, ауранофин, инфликсимаб, лефлуномид, сульфасалазин, преднизон, триамцинолон, альдостерон, бенорилат, дифлунизал, ацеметацин, бромфенак, этодолак, набуметон, сулиндак, 20 толметин, кеторолак, мефенамовую кислоту, фенилбутазон, метамизол, оксифенбутазон, сульфинпиразон, мелоксикам, нимесулид, зипрасидон, флуспирилен, пенфлуридол, ампакин, декседрин, фенфлурамин, фентермин, орлистат, акарбоза, римонабант, силденафил, инданил карбенициллина, бакампициллин, ампициллин, пенициллин G, нелфинавир, виразол, бензалконий, гризеофульвин, тиабендазол, оксфендазол, 25 оксибендазол, морантел, ко-тримоксазол, альфаксалон, этомидат, леводопа, бромокриптин, прамипексол, перголид, селегилин, тригексифенидил, бензатропин, фенциклидин, орфенадрин, амантадин, галантамин, рифампицин, цефазолин, имипенем, азтреонам, сульфаметоксазол, триметоприм, тейкопланин, мупироцин, налидиксовую кислоту, сульбактам, клавулановую кислоту, нистатин, изокарбоксазид, фенелзин, 30 транилципромин, зидовудин, дидезоксиинозин, зальцитабин, невирапин, ламивудин, саквинавир, делавирдин, метилфенидат, каберголин, ондансетрон, домперидон, перидол, хлорпромазин, прохлорпемазин, метоклопрамид, ализаприд, лоперамид, цисаприд, тиоридазин, амитриптилин, бупропион, хлордiazепоксид, циталопрам, клозапин, флуоксетин, флуфеназин, флувоксамин, гидразин, лоразепам, локсапин, митразапин, 35 молиндон, нефазодон, нортриптилин, пароксетин, кветиапин, сертралин, тиотиксен, тразодон, венлафаксин, фентанил, метадон, оксиморфон, вальпорат, пентоин, альбутерол, баклофен, карисопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, дантролен, метаксалон, орфенадрин, панкуроний, дицикломин, их комбинации и их фармацевтически приемлемые соли, но не ограничиваются ими.

40 Предпочтительно катионное фармакологически активное вещество можно выбирать из групп, состоящих из лейпролида, трипторелина, гозерелина, нафарелина, бусерелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, гонадорелина, энтекавира, анастрозола, ривастигмина, акаподена, абиратерона, тиболона, фентанила, такролимуса, метотрексата, тамсулозина, дутастерида, финастерида, солифенацина, тадалафила, 45 донепезила, оланзапина, рисперидона, арипипразола, налтрексона, варениклина, ропинирола, латанопроста, олопатадина, прогестерона, кетотифена, монтелукаста и их комбинации. Более предпочтительно выбор катионного фармакологически активного вещества можно делать из группы, состоящей из лейпролида, трипторелина, гозерелина,

нафарелина, бусерелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, гонадорелина, энтекавира, анастрозола, ривастигмина, их комбинации и их фармацевтически приемлемых солей.

5 В композиции предконцентрата подходящего жидкого кристалла по настоящему изобретению массовое соотношение между компонентами а) и б) находится в диапазоне от 10:1 до 1:10, а предпочтительно в диапазоне от 5:1 до 1:5. Массовое соотношение а) +б) к с) находится в диапазоне от 1000:1 до 1:1, а предпочтительно в диапазоне от 100:1 до 1:1, а более предпочтительно в диапазоне от 50:1 до 2:1. Подходящее массовое соотношение а)+б)+с) к d) находится в диапазоне от 5000:1 до 5:1, а предпочтительно от 10  
10 от 500:1 до 10:1. Учитывая эти массовые соотношения, компоненты эффективно гарантируют длительное высвобождение, обуславливаемое жидкими кристаллами и индуцированное анионными якорными средствами улучшение длительного высвобождения.

15 Как правило, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать подходящее массовое соотношение а)+б)+с)+d) к е) в диапазоне от 10000:1 до 2:1, которое может варьировать в зависимости от вида фармакологически активного вещества, вида состава для применения, желаемых профилей высвобождения и содержания фармакологически активного вещества, необходимого в медицинской области.

20 Как используют в настоящем документе, термин "водосодержащая жидкость" предназначен для включения воды и биологических жидкостей, таких как слизистый раствор, слезы, пот, слюна, желудочно-кишечная жидкость, внесосудистая жидкость, внеклеточная жидкость, внутритканевая жидкость и плазма крови. При введении на поверхности в области и полости организма (например, внутри организма), окружающее  
25 пространство которых сформировано водосодержащими жидкостями, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению претерпевает переход из жидкой фазы в жидкокристаллическую фазу с полутвердым видом. То есть фармацевтическая композиция по настоящему изобретению представляет собой предконцентрат, который находится в жидком состоянии до введения в организм человека и переходит в  
30 жидкокристаллическую фазу с длительным высвобождением в организме.

Жидкие кристаллы, формируемые фармацевтической композицией по настоящему изобретению, содержат структуру с неламеллярной фазой, в которой масло и вода находятся в упорядоченной смеси и структуре без разграничения между внутренней и внешней фазами. Упорядоченная структура масла и воды представляет собой структуру  
35 мезофазы с неламеллярной фазой, которая представляет собой состояние между жидкостью и твердым телом. Предконцентрат по настоящему изобретению отличается от общепринятых композиций, которые представляют собой ламеллярные структуры, такие как мицеллы, эмульсии, микроэмульсии, липосомы и липидные бислои, которые широко используют в разработке фармацевтических составов. Такие ламеллярные  
40 структуры представляют собой виды масло-в-воде (o/w) или вода-в-масле (w/o), в которых существует структура с внутренней и внешней фазами.

Как используют в настоящем документе, термин "кристаллизация жидкости" относится к формированию жидких кристаллов со структурой с неламеллярной фазой из предконцентрата после воздействия водосодержащей жидкости.

45 Липидный предконцентрат с длительным высвобождением по настоящему изобретению можно получать при комнатной температуре из а) по меньшей мере одного средства, формирующего жидкие кристаллы, б) по меньшей мере одного нейтрального фосфолипида, с) по меньшей мере одного отвердителя жидких кристаллов и d) по

меньшей мере одного анионного якорного средства и, если необходимо, нагревая или используя гомогенизатор. Гомогенизатор может представлять собой гомогенизатор высокого давления, ультразвуковой гомогенизатор, гомогенизатор по типу "шаровая мельница" и т.д.

5        Описанный выше липидный предконцентрат с длительным высвобождением по настоящему изобретению может представлять собой фармацевтическую композицию, которая находится в жидкой фазе в отсутствие водосодержащей жидкости и формирует жидкие кристаллы в присутствии водосодержащей жидкости. Так как его используют для фармацевтической композиции, которую применяют в организме способом,  
10        выбранным из инъекции, нанесения, закапывания, наполнения, перорального введения и распыления, предконцентрат по настоящему изобретению предпочтительно можно формулировать в различные лекарственные формы, включая инъекционные формы, мази, гели, лосьоны, капсулы, таблетки, растворы, суспензии, спреи, ингаляторы, глазные капли, адгезивы, пластыри и самоклеящиеся адгезивы, и более предпочтительно  
15        - инъекции.

В частности, когда выбран способ инъекции, предконцентрат по настоящему изобретению можно вводить посредством подкожной или внутримышечной инъекции или других способов инъекции в зависимости от свойств используемого фармакологически активного вещества.

20        Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно может находиться в форме состава, выбранной из инъекционных форм, мазей, гелей, лосьонов, капсул, таблеток, растворов, суспензий, спреев, ингаляторов, глазных капель, адгезивов, пластырей и самоклеящихся адгезивов, и более предпочтительно - в инъекционных формах.

25        Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получать, добавляя фармакологически активное вещество в предконцентрат по настоящему изобретению. По мере необходимости, при получении фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно использовать нагревание или гомогенизатор, но это не является лимитирующим фактором настоящего изобретения.

30        Доза фармацевтической композиции по настоящему изобретению связана с хорошо известной дозой применяемого фармакологически активного вещества и может варьировать в зависимости от различных факторов, включая состояние, возраст и пол пациента. Ее можно вводить перорально или парентерально в зависимости от свойств фармакологически активного вещества.

35        В соответствии с его дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к способу поддержания фармацевтической эффективности посредством длительного высвобождения фармакологически активного вещества посредством введения млекопитающему, включая человека, фармацевтической композиции по настоящему изобретению и использования фармацевтической композиции для длительного  
40        высвобождения фармакологически активного вещества.

#### Полезный эффект изобретения

Как описано выше, липидный предконцентрат с длительным высвобождением и фармацевтическая композиция по настоящему изобретению гарантируют превосходное длительное высвобождение фармакологически активного вещества на основе ионного  
45        взаимодействия между анионным якорным средством и катионным фармакологически активным веществом в формируемых жидких кристаллах.

#### Описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой схематическое изображение, иллюстрирующее частичное

или полное ионное взаимодействие между анионными якорными средствами и катионными фармакологически активными веществами в пределах липидного предконцентрата с длительным высвобождением.

На фиг. 2 представлена способность композиций из примеров 2 и 13 и сравнительных примеров 1-7 к биологическому разложению *in vivo*.

На фиг. 3 представлен характер высвобождения лекарственного средства у композиций фармакологически активных веществ (лейпролида) из примера 21 и сравнительных примеров 15 и 21 *in vivo*.

На фиг. 4 представлен характер высвобождения лекарственного средства у композиций фармакологически активных веществ (энтекавир) из примера 24 и сравнительных примеров 18 и 22.

На фиг. 5 представлен характер изменения фазы у композиций из примера 13 и сравнительного примера 1 после воздействия водосодержащей жидкости.

#### Осуществление изобретения

Приводимые ниже неограничивающие примеры служат для иллюстрации выбранных вариантов осуществления изобретения. Следует понимать, что вариации пропорций и альтернативы в элементах представленных компонентов очевидны специалистам в данной области и находятся в объеме вариантов осуществления настоящего изобретения.

Добавки и эксципиенты, используемые в настоящем изобретении, удовлетворяют требованиям фармакопеи, и их приобретали в Aldrich, Lipoid, Croda и Seppic.

#### ПРИМЕРЫ 1-19

##### Получение липидных предконцентратов

В растворитель в массовых отношениях, приведенных в таблице 1 ниже, необязательно добавляли средства, формирующие жидкие кристаллы, нейтральные фосфолипиды, отвердители жидких кристаллов и анионные якорные средства.

В примерах 1-19 вещества смешивали на водяной бане, поддерживая температуру при 20~75°C, используя гомогенизатор (PowerGen модели 125, Fisher) в течение 0,5~3 часов при 1000~3000 об./мин. Затем полученные липидные растворы перед помещением в 1 см<sup>3</sup> одноразовые шприцы оставляли при комнатной температуре до достижения теплового равновесия при 25°C. Липидные растворы инъецировали в воду (2 г деионизированной воды) с получением предконцентратов по настоящему изобретению.

Таблица 1		Пример																		
(Единица: мг)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
Бензойная кислота	12,5	17,5																		
Сорбиновая кислота			3,5	21,5												13,5				
Стеариновая кислота																	7	1		
Фосфатидная кислота					0,1	0,5	1	8,5	20											
Лаурилсульфат										0,1	0,9	1,8	2,5							
Додecilбензолсульфонат														0,2	1,6				5	
Сорбитанмоноолеат	43,4		60,1	55,0	40,0		40,0	32,8		60,1			35,9	45,1						
Сорбитансеквиолеат		42,4				50,3			43,8		46,4	45,8			45,7					
Глицеринмоноолеат																46,2	51,6			
Глицериндиолеат																		52,0		
Фитанилглицерат																			63,2	
Фосфатидилхолин	36,6	50,9	35,2		50,1		48,0	43,7			53,5		46,2	45,1		33,5	37,6	30,3		
Фосфатидилэтаноламин				35,1		45,2			50,0	30,0		40,7			35,6				26,3	
Ацетат токоферола	14,3		4,7	9,9	9,9				6,3				12,8	9,8	10,6	14,5		7,6		
Холестерин		6,7				4,5		18,0		9,9		13,4			8,1				3,2	

Бензилбензоат						7,0										10,8		
Убихинон										0,1								
Этанол	5,7					5	5,5					5,1				5,8	10,1	7,4
Форма в водной фазе	Жидкий кристалл																	

### ПРИМЕРЫ 20-30

#### Получение фармацевтических композиций

Средства, формирующие жидкие кристаллы, нейтральные фосфолипиды, отвердители жидких кристаллов, анионные якорные средства и катионные фармакологически активные вещества смешивали в массовых отношениях, приведенных в таблице 2 ниже, необязательно в растворителях.

В примерах 20-30 вещества гомогенно смешивали на водяной бане, поддерживаемой при температуре 20~75°C, используя гомогенизатор (PowerGen модели 125, Fisher) в течение 0,5~3 часов при 1000~3000 об./мин. Полученные липидные растворы оставляли при комнатной температуре до достижения теплового равновесия при 25°C с последующим добавлением в них каждого из фармакологически активных веществ лейпролида, энтекавира, рисперидона, анастрозола, интерферона и эксенатида. Затем вещества гомогенизировали с использованием гомогенизатора при 1000~3000 об./мин в течение приблизительно 5~30 минут с получением фармацевтических композиций в жидкой фазе.

(Единица: мг)	Пример											
	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Лейпролид	3,75	3,75	3,75									
Энтекавир				2,3	2,3							
Рисперидон						10	10					
Анастрозол								5	5			
Интерферон										0,042		
Эксенатид											1	
Бензойная кислота	12,5											
Сорбиновая кислота						21,5		3,5		7		
Стеариновая кислота											12,9	
Фосфатидная кислота		1		8,5			0,1		3			
Лаурилсульфат			1,8		0,9							
Сорбитанмоноолеат	43,4	35		32,8		51,0	40,0	36,3	32,6			
Сорбитансеквиолеат			45,8		35,0							
Глицеринмоноолеат										51,6		
Глицериндиолеат											54,0	
Фосфатидилхолин	36,6	45		43,7	55,0		50,1	46,6	54,9		40,2	
Фосфатидилэтанолламин			40,7			38,2				37,6		
Ацетат токоферола	14,3	15		12,6	10,0	10,8	9,9	11,9	8,2			
Холестерин			13,4	5,5					4,3			
Бензилбензоат										10,8		
Убихинон											0,1	
Этанол	5,7	5		5,5				5,2			5,7	
Форма в водной фазе	Жидкий кристалл											

#### Сравнительные примеры 1-13

#### Получение предконцентратов, не содержащих анионных якорных средств

Средства, формирующие жидкие кристаллы, нейтральные фосфолипиды и отвердители жидких кристаллов смешивали в массовых соотношениях, приведенных в таблице 3 ниже, необязательно в растворителе.

В сравнительных примерах 1-13 вещества смешивали на водяной бане,

поддерживаемой при температуре 25~75°C, используя гомогенизатор (PowerGen модели 125, Fisher) в течение 10 мин при 3000 об./мин. Затем полученные липидные растворы перед помещением в одноразовые шприцы объемом 1 см<sup>3</sup> оставляли при комнатной температуре до достижения теплового равновесия при 25°C. Липидные растворы инъецировали в воду (2 г деионизированной воды) с получением предконцентратов по сравнительным примерам 1-13.

(Единица: мг)	Сравнительный пример												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Сорбитанмоноолеат	35,9	50	60	60	40	65							
Сорбитансесквиеолеат							42,5	50	60	60	65		
Глицеринмоноолеат												46,5	
Глицериндиолеат													25
Фосфатидилхолин	46,2			35	48		50,8			30		33,5	
Фосфатидилэтаноламин		42,5				25		42,5			25		60
Фосфатидилсерин			32,5						32,5				
Триглицерид		7,5						7,5					
Ретинилпальмитат			7,5						7,5				
Ацетат токоферола	12,8			5						10		14,4	
Бензилбензоат					7								10
Холестерин						5	6,7				5		5
Этанол	5,1				5	5					5	5,8	
Форма в водной фазе	Жидкий кристалл												

#### Сравнительные примеры 14-20

Получение фармацевтических композиций, не содержащих анионных якорных средств Средства, формирующие жидкие кристаллы, фосфолипиды, отвердители жидких кристаллов и катионные фармакологически активные вещества, смешивали в массовых соотношениях, приведенных в таблице 4 ниже, необязательно в растворителе.

В сравнительных примерах 14-20 вещества гомогенизировали на водяной бане, поддерживаемой при температуре 20~75°C, используя гомогенизатор (PowerGen модели 125, Fisher) в течение 0,5~3 часов при 1000~3000 об./мин. Полученные липидные растворы оставляли при комнатной температуре до достижения теплового равновесия при 25°C с последующим добавлением в них каждого из фармакологически активных веществ дутастерида, лейпролида, эксенатида, тамсулозина и энтекавира. Затем вещества гомогенизировали с использованием гомогенизатора при 1000~3000 об./мин в течение приблизительно 5~30 минут с получением фармацевтических композиций в жидкой фазе.

(Единица: мг)	Сравнительный пример							
	14	15	16	17	18	19	20	
Дутастерид	0,5							
Лейпролид		3,75				3,75		
Эксенатид			0,13					
Тамсулозин				0,2				
Энтекавир					2,3		2,3	
Сорбитанмоноолеат	50,5	35		30				
Сорбитансесквиеолеат			45		35			
Глицеринмоноолеат						45		
Глицериндиолеат							50,5	
Фосфатидилхолин	32	45		40	55	35		

Фосфатидилэтаноламин			40				32
Ацетат токоферола	12,5	15		20	10	15	12,5
Холестерин			15	5			
Этанол	5	5		5		5	5
Форма в водной фазе	Жидкий кристалл						

5

Сравнительные примеры 21 и 22

В состав из сравнительного примера 21 добавляли 3,75 мг лейпролида с 1 мл физиологического раствора с последующей гомогенизацией при комнатной температуре.

Состав из сравнительного примера 22 получали, растворяя 2,3 мг энтекавира в 1 мл физиологического раствора при комнатной температуре.

10

Экспериментальный пример 1

Анализ на безопасность *in vitro*

Для проверки анионных якорных средств по настоящему изобретению на безопасность *in vitro* проводили цитотоксический тест с использованием анализа колоний с экстрактами.

15

В 18 мл минимальной поддерживающей среды Игла (EMEM), дополненной 10% эмбриональной телячьей сывороткой, экстрагировали по 2 г каждой из композиций из примеров 2, 7 и 16 и сравнительных примеров 5, 7 и 12. Клетки L929 (фибробласты мыши, American Type Culture Collection) высевали с плотностью  $1 \times 10^2$  клеток/лунку в 6-луночные планшеты и стабилизировали в течение 24 часов при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>. Экстракты разбавляли в EMEM (0, 5, 25, 50%), а затем в количестве 2 мл/лунку приводили в контакт со стабилизированными клетками L929.

20

После инкубации в течение 7 суток при 37°C в увлажненном инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> клетки фиксировали в 10% растворе формалина и окрашивали раствором красителя Гимза с подсчетом колоний. Результаты обобщены в таблице 5 ниже.

25

Среда экстракта (об./об.)%**	Относительные скорости формирования колоний (%)*					
	Пример 2	Пример 7	Пример 16	Сравнит. пример 5	Сравнит. пример 7	Сравнит. пример 12
0% среда (контроль)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5% среда	100,0	98,4	71,4	97,6	96,7	77,1
25% среда	68,4	74,5	23,8	70,7	71,9	26,2
50% среда	20,0	14,3	10,6	17,8	21,5	9,2

\*Относительные скорости формирования колоний (%) = Количество колоний на тестовой среде/количество колоний на 0% среде × 100 (%).  
 \*\*Среда экстракта % = Среда экстракта/(Разбавленная среда + среда экстракта) × 100 (%).

30

Как понятно из данных таблицы 5 для примера 2 и сравнительного примера 7, для примера 7 и сравнительного примера 5 и для примера 16 и сравнительного примера 12 наблюдали сходные скорости роста клеток в каждой из разбавленных сред (5%, 25% и 50%), что свидетельствует о том, что анионные якорные средства по настоящему изобретению не оказывают отрицательного воздействия на безопасность *in vivo*.

40

Экспериментальный пример 2

Анализ способности к биологическому разложению *in vivo*

Композиции по настоящему изобретению оценивали на способность к биологическому разложению *in vivo*, как указано ниже.

45

Каждую из композиций из примеров 2 и 13 подкожно инъецировали при дозе 400 мг в спину 6 крыс SD (самцы) в возрасте 9 недель со средней массой тела 300 г и осуществляли контроль в течение predetermined периода времени. Для сравнения таким же образом тестировали композиции из сравнительных примеров 1 и 7. Через 2

недели и 4 недели после инъекции участки инъекций фотографировали, и они представлены на фиг.2.

Как можно видеть на фиг. 2, наблюдали, что композиции из примеров 2 и 13 подвергаются биологическому разложению в той же степени, как и композиции из сравнительных примеров 1 и 7, что, таким образом, указывает на отсутствие влияния анионных якорных средств по настоящему изобретению на способность к биологическому разложению.

Экспериментальный пример 3

Тест *in vivo* на длительное высвобождение лейпролида

В приводимом ниже тесте исследовали характер высвобождения лекарственных средств из фармацевтических композиций по настоящему изобретению *in vivo*.

С использованием одноразового шприца каждую из фармацевтических композиций из примера 21 и сравнительного примера 15 подкожно инъецировали при дозе ацетата лейпролида 12,5 мг/кг (соответствующей 28-суточной дозе для людей) в спину 6 крыс SD (самцы) в возрасте 9 недель со средней массой тела 300 г. Для сравнения PK профилей (фармакокинетических профилей) таким же образом инъецировали композицию из сравнительного примера 21, которая является типичной инъекцией, при дозе лейпролида 0,45 мг/кг (соответствующей 1-суточной дозе для людей).

Для анализа PK профилей (фармакокинетических профилей) в течение 28 суток с использованием LC-MS/MS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) контролировали концентрации ацетата лейпролида в образцах плазмы, полученных у крыс SD.

PK профили у крыс SD представлены на фиг. 3. Как можно видеть, начальная пиковая концентрация композиции из сравнительного примера 15 была приблизительно в 2 раза выше, и эта композиция высвобождала активное вещество с немного более низкими концентрациями в течение приблизительно 10 суток после подкожной инъекции по сравнению с композицией из примера 21.

Начальная пиковая концентрация для сравнительного примера 21 была приблизительно в 5 раз выше, чем концентрация для примера 21, но без длительного высвобождения после подкожной инъекции.

Таким образом, наблюдали, что композиция из примера 21, содержащая анионное якорное средство, обеспечивает превосходное длительное высвобождение, как продемонстрировано стабильным PK профилем (фармакокинетическим профилем), при котором лекарственное средство высвобождалось в течение приблизительно 28 суток или более с концентрацией, достаточной для гарантии эффективного фармацевтического действия со значимым снижением начальной пиковой концентрации благодаря частичному или полному ионному взаимодействию между анионным якорным средством и катионным фармакологически активным веществом.

В частности, характеризуясь значимым улучшением начального пика, что является недостатком общепринятых составов с длительным высвобождением, композиции по настоящему изобретению могут обеспечивать идеальные PK профили, гарантируя длительное высвобождение в течение требуемого периода времени (среднее измерений, проводимых у 6 крыс, нанесено на верхний график фиг. 3 и приведено в виде расчетной величины логарифма на нижнем графике фиг. 3 для исследования различий в концентрации лекарственного средства в плазме в поздней фазе).

Экспериментальный пример 4

Тест *in vivo* длительного высвобождения энтекавира

В приводимом ниже тесте исследовали характер высвобождения лекарственных

средств из фармацевтических композиций по настоящему изобретению *in vivo*.

С использованием одноразового шприца каждую из фармацевтических композиций из примера 24 и сравнительного примера 18 подкожно инъецировали при дозе энтекавира 5,6 мг/кг (соответствующей 7-суточной дозе для людей) в спину 6 крыс SD (самцы) в  
5 возрасте 9 недель со средней массой тела 300 г. Для сравнения PK профилей (фармакокинетических профилей) таким же образом инъецировали композицию из сравнительного примера 22, которая является типичной инъекцией, при дозе энтекавира 0,2 мг/кг (соответствующей 1-суточной дозе для людей).

Для получения PK профилей (фармакокинетических профилей) в течение 28 суток с  
10 использованием LC-MS/MS контролировали концентрации энтекавира в образцах плазмы, полученных у крыс SD.

PK профили у крыс SD представлены на фиг. 4. Как можно видеть, начальная пиковая концентрация композиции из сравнительного примера 18 была приблизительно в 1,5  
15 раза выше по сравнению с композицией из примера 24, и эта композиция высвобождала активное вещество в течение приблизительно 3 суток после подкожной инъекции.

Начальная пиковая концентрация для сравнительного примера 22 была приблизительно в 3 раза выше, чем концентрация для примера 24, но без длительного высвобождения после подкожной инъекции.

Таким образом, наблюдали, что композиция из примера 24, содержащая анионное  
20 якорное средство, обеспечивает превосходное длительное высвобождение, как продемонстрировано стабильным PK профилем (фармакокинетическим профилем), при котором лекарственное средство высвобождалось в течение приблизительно 7 суток или более с концентрацией, достаточной для гарантии эффективного  
25 фармацевтического действия со значимым снижением начальной пиковой концентрации благодаря частичному или полному ионному взаимодействию между анионным якорным средством и катионным фармакологически активным веществом (среднее измерений, проводимых у 6 крыс, нанесено на верхний график фиг. 4 и приведено в виде расчетной  
30 величины логарифма на нижнем графике фиг. 4 для исследования различий в концентрации лекарственного средства в плазме в поздней фазе).

30 Экспериментальный пример 5

Формирование жидкого кристалла в водосодержащей жидкости

Композицию по настоящему изобретению оценивали на способность формировать  
жидкий кристалл в водной фазе указанным ниже способом. После помещения в шприцы  
35 композиции из примера 13 и сравнительного примера 1 по каплям добавляли в 2 г PBS (pH 7,4), и результаты представлены на фиг. 5.

Наблюдали, что перед инъекцией в отсутствие водосодержащей жидкости обе  
композиции из примера 13 и сравнительного примера 1 находятся в виде липидной  
жидкой фазы, но после воздействия водосодержащей жидкости формируют жидкий  
кристалл. Таким образом, анионные якорные средства для улучшения длительного  
40 высвобождения по настоящему изобретению не влияют на формирование жидких кристаллов.

Композиции из примера 13 и сравнительного примера 1 находятся в форме жидкой  
фазы, но быстро формируют жидкие кристаллы в присутствии водосодержащей  
жидкости, способствуя эффекту длительного высвобождения, обеспечивая возможность  
45 их применения для составов фармацевтических средств с длительным высвобождением.

Внутри жидких кристаллов существует большое количество непрерывных водных  
каналов наноразмера (менее 20 нм), которые сходны с лентой Мебиуса. Водные каналы  
окружены непрерывными липидными слоями. Таким образом, после формирования

липидной композицией жидкого кристалла в полутвердой фазе фармакологически активное вещество может высвободиться из жидкокристаллической структуры только после прохождения им через многочисленные водные каналы и липидные слои, что улучшает эффект длительного высвобождения фармакологически активного вещества.

5

## (57) Формула изобретения

1. Липидный предконцентрат для длительного высвобождения катионного фармакологически активного вещества, содержащий:

а) по меньшей мере один сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты, содержащий в полярной головке две или более групп -ОН (гидроксильных);

б) по меньшей мере один нейтральный фосфолипид;

с) по меньшей мере один отвердитель жидких кристаллов и

д) по меньшей мере одно анионное якорное средство,

где сложный сорбитановый эфир ненасыщенной жирной кислоты выбран из группы, состоящей из сорбитанмоноолеата, сорбитанмонолинолеата, сорбитансесквиолеата, сорбитандиолеата и их комбинации,

где нейтральный фосфолипид выбран из группы, состоящей из фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина и их комбинации,

где отвердитель жидких кристаллов выбран из группы, состоящей из триглицерида, ретинилпальмитата, ацетата токоферола, холестерина, бензилбензоата, убихинона и их комбинации,

где анионное якорное средство выбрано из группы, состоящей из:

- анионного якорного средства с карбоксилатом в полярной головке, выбранного из группы, состоящей из пальмитиновой кислоты, пальмитоолеиновой кислоты,

лауриновой кислоты, масляной кислоты, валериановой кислоты, капроновой кислоты, энантовой кислоты, каприловой кислоты, пеларгоновой кислоты, каприновой кислоты, миристиновой кислоты, миристоолеиновой кислоты, стеариновой кислоты, арахидиновой кислоты, бегеновой кислоты, лигноцериновой кислоты, церотиновой кислоты,

линоленовой кислоты, альфа-линоленовой кислоты (ALA), эйкозапентаеновой кислоты (EPA), докозагексаеновой кислоты (DHA), линолевой кислоты (LA), гамма-линолевой кислоты (GLA), дигомо-гамма-линолевой кислоты (DGLA), арахидоновой кислоты (AA), олеиновой кислоты, вакценовой кислоты, элаидиновой кислоты, эруковой кислоты, нервоновой кислоты, бензойной кислоты, сорбиновой кислоты, памовой кислоты, липоевой кислоты и их комбинации,

- анионного якорного средства с фосфатом в полярной головке, выбранного из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты и их комбинации,

- анионного якорного средства с сульфатом в полярной головке, выбранного из группы, состоящей из додецилсульфата, холестеринсульфата и их комбинации,

- анионного якорного средства с сульфонатом в полярной головке, выбранного из группы, состоящей из бензолсульфоната, додецилбензолсульфоната и их комбинации,

где массовое соотношение а)+б)+с) к д) находится в диапазоне от 5000:1 до 5:1, и

где предконцентрат существует в виде липидной жидкой фазы в отсутствие водосодержащей жидкости и переходит в жидкий кристалл после воздействия водосодержащей жидкости.

45

2. Липидный предконцентрат по п.1, где отвердитель жидких кристаллов выбран из группы, состоящей из ацетата токоферола, холестерина и их комбинации.

3. Липидный предконцентрат по п.1, где анионное якорное средство с карбоксилатом

в полярной головке выбрано из группы, состоящей из каприловой кислоты, каприновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, линоленовой кислоты, бензойной кислоты, сорбиновой кислоты, липоевой кислоты и их комбинации.

4. Липидный предконцентрат по п.1, где массовое соотношение а) к б) находится в диапазоне от 10:1 до 1:10.

5. Липидный предконцентрат по п.1, где массовое соотношение а)+б) к с) находится в диапазоне от 1000:1 до 1:1.

6. Фармацевтическая композиция для длительного высвобождения катионного фармакологически активного вещества, содержащая:

10. липидный предконцентрат по любому из пп.1-5 и

е) по меньшей мере одно катионное фармакологически активное вещество,

где анионное якорное средство предконцентрата с длительным высвобождением обеспечивает длительное высвобождение катионного фармакологически активного вещества, формируя ионную связь с катионным фармакологически активным веществом.

15. 7. Фармацевтическая композиция по п.6, где катионное фармакологически активное вещество выбрано из группы, состоящей из фармакологически активных веществ, содержащих по меньшей мере одну структуру из первичного амина, вторичного амина, третичного амина, ароматического амина, сульфония, иодония, аммония, фосфония, пиридиния, тиазолиния, имидазолиния, сульфоксония, изотиоурония, ацетидиния или

20. диазония, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинации.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, где катионное фармакологически активное вещество выбрано из группы, состоящей из лейпролида, трипторелина, гозерелина,

нафарелина, бусерелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, гонадорелина,

энтекавира, анастрозола, ривастигмина, акаподена, абиратерона, тиболона, фентанила,

25. такролимуса, метотрексата, тамсулозина, дутастерида, финастерида, солифенацина, тадалафила, донепезила, оланзапина, рisperидона, арипипразола, налтрексона,

варениклина, ропинирола, латанопроста, олопатадина, прогестерона, кетотифена,

монтелукаста, гормона роста человека, трамадола, диазепамы, диклофенака,

пилокарпина, левокабастина, тимолола, бетаксолола, картеолола, левобунолола,

30. эпинефрина, дипивефрина, клонидина, апраклонидина, индометацина, ацикловира,

тестостерона, статина, нифедипина, вориконазола, клотримазола, кетоконазола,

фулвестранта, фибрата, октреотида, эстрадиола, кортизона, прогестерона, амфотерицина

В, хлоргексидина, кортикостероида, циклоспорина А, десмопрессина, соматостатина,

кальцитонина, окситоцина, вазопрессина, фоллитропина-альфа или -бета, тиреотропина

35. альфа, секретина, брадикинина, гипотензивного тканевого гормона, инсулина или

производных инсулина, интерферона, тафтсина, магаинина, индолицидина, протегрина,

полимиксина, грамицидина, вапреотида, эксенатида, лираглутида, СJC-1131, AVE010,

LY548806, TH-0318, BIM 51077, дегареликса, глюкогона, дефензина, гистатина, их

фармацевтически приемлемых солей и их комбинации.

40. 9. Фармацевтическая композиция по п.6, где катионное фармакологически активное вещество выбрано из группы, состоящей из лейпролида, трипторелина, гозерелина, нафарелина, бусерелина, гистрелина, деслорелина, метерелина, гонадорелина, их фармацевтически приемлемых солей и их комбинации.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, где массовое соотношение а)+б)+с)+д) к е) находится в диапазоне от 10000:1 до 2:1.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, сформулированная в лекарственную форму, выбранную из инъекционной формы, мази, геля, лосьона, капсулы, таблетки, раствора, суспензии, спрея, ингалятора, глазных капель, адгезива и пластыря и самоклеящегося

адгезива.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где лекарственная форма представляет собой инъекционную форму.

5

10

15

20

25

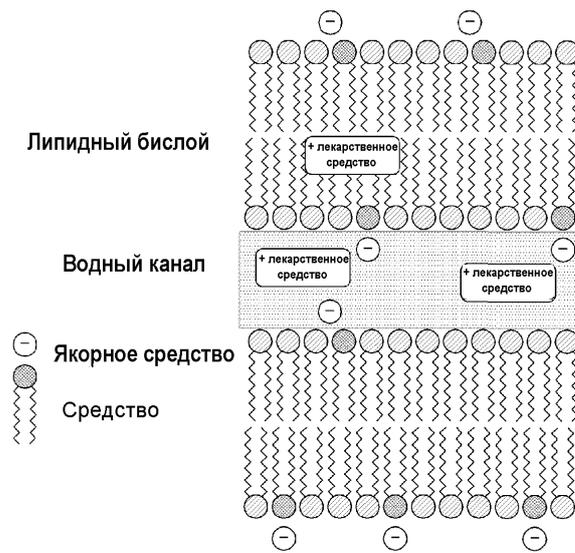
30

35

40

45

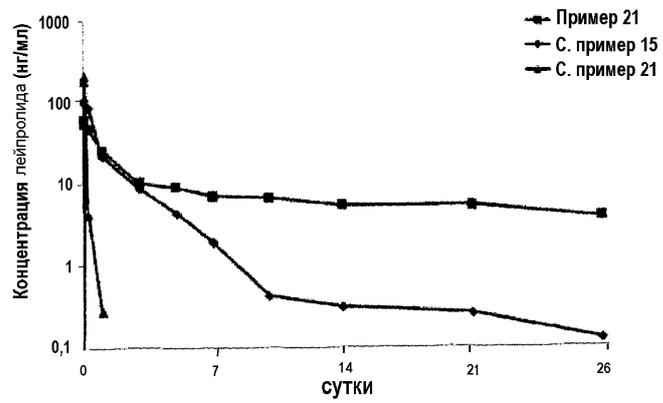
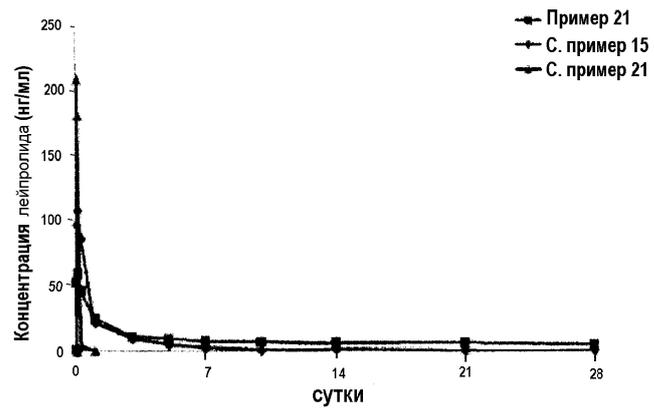
ФИГ.1



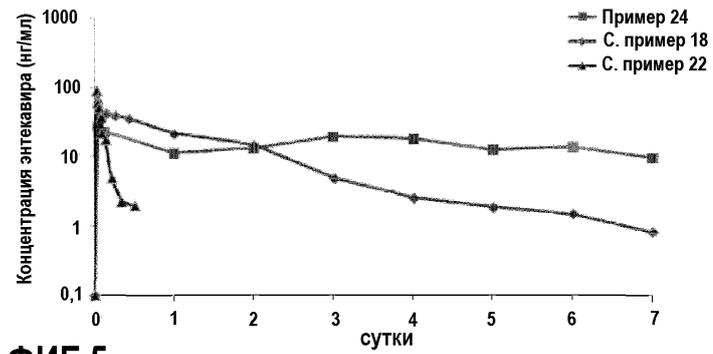
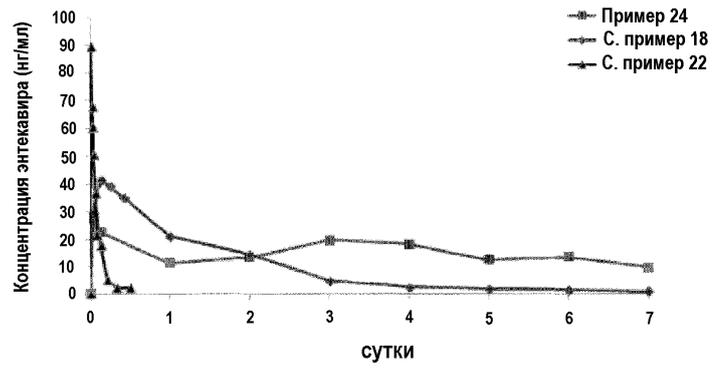
ФИГ.2

	Пример 2	Пример 13	С. пример 1	С. пример 7
Через 2 недели				
Через 4 недели				

ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5

