

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033590**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.07

(21) Номер заявки
201791166

(22) Дата подачи заявки
2015.12.23

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 38/09 (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ(31) **1423134.4**(32) **2014.12.23**(33) **GB**(43) **2017.12.29**(86) **PCT/EP2015/081191**(87) **WO 2016/102683 2016.06.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАМУРУС АБ (SE)

(72) Изобретатель:
**Тибберг Фредрик, Йонссон Маркус,
Бараускас Юстас (SE)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Путинцев
А.И. (RU)**

(56) **WO-A1-2005117830**

KI MIN-HYO ET AL.: "A new injectable liquid crystal system for one month delivery of leuprolide", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, vol. 185, 29 April 2014 (2014-04-29), pages 62-70, XP028854118, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/J.JCONREL.2014.04.034, cited in the application, the whole document, page 63, left-hand column, paragraph 2; fig. 1

(57) Изобретение относится к составам для получения лекарственной формы, содержащим имеющую низкую вязкость нежидкокристаллическую смесь: а) по меньшей мере одного сложного эфира сахара или производного сахара; б) по меньшей мере одного фосфолипида; с) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя, причем указанный препарат-предшественник образует или способен образовывать по меньшей мере одну структуру жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью, при условии, что указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно отвердителей жидких кристаллов. Указанные препараты-предшественники подходят для получения вводимых парентерально, не парентерально и топически депо-композиций для пролонгированного высвобождения активных агентов. Изобретение дополнительно относится к способу доставки активного агента, включающему введение препарата-предшественника согласно изобретению, депо-композиции, образующейся в результате контакта препаратов-предшественников согласно изобретению с водной жидкостью, способу лечения, включающему введение препарата-предшественника согласно изобретению, и применению препарата-предшественника согласно изобретению.

B1**033590****033590****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к предшественникам препаратов (препаратам-предшественникам), содержащим липиды, которые при контакте с водой или водной средой, такой как физиологические жидкости, спонтанно претерпевают по меньшей мере один фазовый переход, в результате чего образуется матрица, обеспечивающая контролируемое высвобождение, которая может (необязательно) быть биоадгезивной.

Уровень техники

Многие биологически активные агенты, включая фармацевтические средства, питательные вещества, витамины и т.д., имеют "функциональное окно". Это означает, что существует диапазон концентраций, в которых можно наблюдать некоторый биологический эффект, обеспечиваемый этими агентами. В тех случаях, когда концентрация в соответствующей части тела (например, местно, или на основании концентрации в сыворотке крови) падает ниже определенного уровня, агенту нельзя приписать какой-либо полезный эффект. Аналогично, обычно существует верхний уровень концентрации, выше которого повышение концентрации не дает каких-либо преимуществ. В некоторых случаях повышенные концентрации выше определенного уровня приводят к нежелательным или даже опасным эффектам.

Некоторые биологические агенты характеризуются продолжительным периодом биологической полужизни и/или широким функциональным окном и соответственно их периодическое введение может обеспечить поддержание функциональной биологической концентрации в течение значительного периода времени (например, от 6 ч до нескольких дней). В других случаях имеют место высокая скорость клиренса и/или узкое функциональное окно и соответственно для поддержания биологической концентрации в пределах этого окна необходимо регулярное (или даже постоянное) введение небольших количеств. Это может быть особенно затруднительно в тех случаях, когда желательно или необходимо использовать пути введения, отличные от перорального (например, парентеральное введение), поскольку самостоятельное введение может быть затруднительным и соответственно вызывать неудобства и/или низкую комплаентность. В таких случаях было бы предпочтительно, чтобы единственное введение обеспечивало терапевтический уровень активного агента в течение всего периода, когда активность необходима.

Применение пептидов (включая белки) обладает огромным потенциалом для лечения различных болезненных состояний, а также в профилактике и улучшении общего состояния здоровья и качества жизни субъектов. Тем не менее, эффективность применения пептидных средств обычно ограничена из-за плохой биодоступности, которая, в свою очередь, обусловлена быстрым разрушением пептидов и белков в биологических жидкостях. Это обуславливает повышенные дозы, которые необходимо вводить, и во многих случаях ограничивает эффективные пути введения. Эти эффекты дополнительно усиливаются ограниченной способностью пептидов и белков проходить через биологические мембраны.

Пептиды и белки, которые вводят в организм млекопитающего (например, перорально, внутримышечно и т.д.), подвергаются разрушению под действием различных протеолитических ферментов и систем, присутствующих в организме. Хорошо известные области активности пептидазы включают желудок (например, пепсин) и кишечник (например, трипсин, химотрипсин и другие), но другие пептидазы (например, аминоксипептидазы, карбоксипептидазы и т.д.) встречаются во всем организме. После перорального введения разрушение в желудке и кишечнике снижает количество пептида или белка, которое в принципе могло бы всосаться через поверхностную выстилку кишечника и соответственно снижает их биологическую активность. Аналогично, свободные пептиды и белки в кровотоке млекопитающего также подвергаются ферментативному разрушению (например, под действием протеаз плазмы крови и т.д.). Эти факторы делают пептиды одной из категорий биологически активных агентов, для которых контролируемая доставка может потенциально быть очень полезной.

Некоторым пациентам, проходящим лечение, необходимо поддержание терапевтической дозы на протяжении значительного периода и/или постоянное лечение в течение многих месяцев или лет. Соответственно депо-системы, обеспечивающие возможность нагрузки и контролируемого высвобождения более высоких доз в течение более продолжительного периода времени, обеспечили бы преимущество по сравнению с обычными системами доставки.

Наиболее хорошо исследованные системы контролируемой доставки основаны на применении полимеров, в частности полимеров, которые разрушаются в организме. Они включают систему доставки Alkermes Medisorb®, состоящую из микросфер из биоразрушаемых полимеров. Такие препараты на основе полимерных микросфер обычно требуют введения посредством иглы значительного размера, обычно калибра 20 или более широкой. Это является неизбежным результатом природы применяемых полимерных систем введения, которые обычно представляют собой суспензии полимеров.

Полимеры полилактат, полигликолат и сополимер полилактат-полигликолат, которые обычно применяются для разрушающихся препаратов с медленным высвобождением, также могут вызвать некоторое раздражение, по меньшей мере, у некоторых пациентов. В частности, эти полимеры обычно содержат некоторую долю примеси - уксусной кислоты, которая будет раздражать участок инъекции после введения. При разрушении этих полимеров продуктами разрушения являются молочная кислота и гликолевая кислота, что также приводит к раздражению. В результате объединенных эффектов введения через

широкую иглу и раздражающих компонентов дискомфорт и образование рубцовой ткани в участке введения превышают желаемые.

С точки зрения доставки лекарственного средства полимерные депо-композиции обычно обладают тем недостатком, что они допускают только относительно низкую нагрузку лекарственным средством и имеют профиль высвобождения типа "взрыв/лаг". Природа полимерной матрицы, в частности при применении в форме раствора или пре-полимера, вызывает начальное пиковое высвобождение лекарственного средства при введении композиции. За этим следует период медленного высвобождения по мере того, как матрица начинает разрушаться, после чего, наконец, следует повышение скорости высвобождения, соответствующее желаемому пролонгированному профилю. Этот профиль высвобождения взрыв/лаг может приводить к пиковым концентрациям активного агента *in vivo*, превышающим предел функционального окна, сразу после введения, после чего концентрация падает до значений ниже функционального окна в течение лаг-периода до достижения устойчивой функциональной концентрации, сохраняющейся в течение некоторого периода времени.

Композиция с медленным высвобождением на основе липидов описана в публикации WO2005/117830. Это высокоэффективный препарат из двух основных липидных компонентов и органического растворителя. Описанные в этом документе препараты обеспечивают много преимуществ относительно систем на основе полимеров, включая улучшенный профиль высвобождения, простоту применения, простоту изготовления и/или биосовместимость.

В свете преимуществ систем на основе диациллипида/фосфолипида, раскрытых в WO2005/117830, предпринимались попытки модифицировать эту систему путем введения дополнительного компонента "отвердителя кристалла". Одна из таких модифицированных систем раскрыта в WO2013/032207. Система согласно этому документу содержит как минимум три компонента плюс растворитель, поскольку помимо сложного эфира сорбитана и фосфолипида требуется "отвердитель кристаллов". Помимо того, что это усложняет приготовление, получение и валидацию системы для фармацевтического производства, многие из предложенных отвердителей кристаллов обладают собственной биологической активностью. К ним относятся ретинилпальмитат, который предположительно является канцерогеном и (во всех примерах) ацетат токоферола (ацетат витамина E), который очевидно обладает биологической активностью.

Хотя система, описанная в WO2013/032207, в настоящее время не обладает эффективностью, простотой и возможностью инъекционного введения, присущими системе согласно WO2005/117830, было бы предпочтительно упростить эту систему, в частности, если бы можно было обеспечить ее эффективность в отсутствие биологически активных агентов и других "отвердителей кристаллов".

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что создание препарата-предшественника, содержащего по меньшей мере один сложный эфир сахара или производного сахара с жирной кислотой, по меньшей мере один фосфолипид (такой как фосфатидилхолин или фосфатидилэтаноламин), по меньшей мере один биосовместимый, кислородсодержащий имеющий низкую вязкость органический растворитель в тщательных контролируемых пропорциях, позволяет получить препарат-предшественник, который обеспечивает систему, дополняющую известные депо-формы на основе комбинации диацилглицерин и фосфолипидов, без необходимости в дополнительном компоненте - отвердителе кристаллов. Применение конкретных компонентов в тщательно подобранных соотношениях позволяет получить депо-препарат, обладающий комбинацией свойств, равных или превосходящих характеристики известных липидных композиций с контролируемым высвобождением на основе сорбитана.

В частности, указанный препарат-предшественник демонстрирует приемлемый профиль высвобождения, его легко можно стерилизовать фильтрацией, он обладает достаточно низкой вязкостью (позволяющей вводить при помощи обычной иглы), позволяет вводить в него высокие уровни биологически активного агента (что потенциально обеспечивает возможность применения меньших количеств композиции и/или активного агента), требует неглубокой инъекции и/или образует неламеллярную депо-композицию *in vivo*, обладающую профилем высвобождения "без взрыва". Композиции можно вводить внутримышечно или подкожно и они подходят для самостоятельного введения.

Преимущества композиций согласно настоящему изобретению над полимерными составами, например сферами из PLGA (ПЛГП), включают простоту изготовления (включая стерилизацию), характеристики обращения и применения в комбинации с низким уровнем первоначального высвобождения ("профиль без взрывного высвобождения").

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предложен препарат-предшественник, содержащий имеющую низкую вязкость нежидкокристаллическую смесь:

- i) по меньшей мере одного сложного эфира сахара или производного сахара;
- ii) по меньшей мере одного фосфолипида;
- iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

при этом указанный препарат-предшественник образует или способен образовывать по меньшей мере одну структуру жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью;

при условии, что указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно отвердитель

жидких кристаллов.

Обычно водная жидкость представляет собой физиологическую жидкость, такую как жидкость с поверхности слизистой, слезы, пот, слюна, жидкость из желудочно-кишечного тракта, экстравазальную жидкость, интерстициальную жидкость или плазму, и указанный препарат-предшественник будет образовывать структуру жидкокристаллической фазы при контакте с поверхностью, участком или полостью тела (например, *in vivo*) после контакта с водной жидкостью организма. Указанный препарат-предшественник согласно настоящему изобретению перед введением может необязательно содержать некоторое количество воды, но этого не будет достаточно для того, чтобы привести к образованию необходимой жидкокристаллической фазы до введения.

Во втором аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанный препарат-предшественник согласно первому варианту реализации, которая может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически переносимый носитель, консервант, вспомогательное вещество или другой фармацевтически переносимый компонент.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена депо-композиция, образованная в результате контакта указанного препарата-предшественника согласно первому аспекту или фармацевтического препарата согласно второму аспекту с водной жидкостью *in vivo* после введения.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ доставки биологически активного агента в организм животного (предпочтительно млекопитающего), являющегося или не являющегося человеком, причем указанный способ включает введение препарата-предшественника, содержащего нежидкокристаллическую, имеющую низкую вязкость смесь:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сахара или производного сахара;

ii) по меньшей мере одного фосфолипида;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

при этом в указанной имеющей низкую вязкость смеси растворяют по меньшей мере один биологически активный агент и

указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно отвердитель жидких кристаллов, благодаря чему после введения образуется по меньшей мере одна структура жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью *in vivo*.

В пятом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения препарата-предшественника согласно первому аспекту изобретения, подходящего для введения биологически активного агента субъекту (предпочтительно млекопитающему), причем указанный способ включает получение нежидкокристаллической, имеющей низкую вязкость смеси:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сахара или производного сахара;

ii) по меньшей мере одного фосфолипида;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

растворение или диспергирование по меньшей мере одного биологически активного агента в этой имеющей низкую вязкость смеси или в по меньшей мере одном из компонентов i), ii) или iii) перед получением указанной имеющей низкую вязкость смеси, причем указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно отвердитель жидких кристаллов.

В шестом аспекте настоящего изобретения предложено применение нежидкокристаллической, имеющей низкую вязкость смеси:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сахара или производного сахара;

ii) по меньшей мере одного фосфолипида;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

причем в указанной имеющей низкую вязкость смеси растворяют по меньшей мере один биологически активный агент при изготовлении препарата-предшественника для применения в пролонгированной доставке указанного активного агента, причем указанный препарат-предшественник способен образовывать по меньшей мере одну структуру жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью и при этом указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно отвердитель жидких кристаллов.

В седьмом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или профилактики субъекта-животного (предпочтительно млекопитающего), являющегося или не являющегося человеком, включающий введение препарата-предшественника согласно первому аспекту изобретения.

В восьмом аспекте настоящего изобретения предложено предварительно заполненное устройство для введения, содержащее препарат-предшественник согласно первому аспекту изобретения.

В девятом аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий устройство для введения, определенное выше в настоящем документе.

В десятом аспекте настоящего изобретения предложен способ доставки препарата-предшественника субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанные способ включает введение препа-

рата-предшественника согласно первому аспекту изобретения с применением введения согласно восьмому аспекту.

Подробное описание изобретения

Препараты согласно настоящему изобретению образуют неламеллярную жидкокристаллическую фазу после введения. Препараты согласно настоящему изобретению отличаются от известных липидных систем на основе глицерина диолеата и фосфатидилхолина (GDO/PC=ДГО/ФХ) тем, что диациллипид на основе глицерина в большой степени заменен на или, по меньшей мере, дополнен сложным эфиром сахара или производного сахара.

В WO2013/032207 A1 раскрыты препараты-предшественники, содержащие сложный эфир сорбитана с жирной кислотой, фосфолипид, отвердитель жидких кристаллов и этанол. Композиции, описанные в этой публикации, раскрыты в качестве подходящих для медленного высвобождения активных агентов. Те же авторы в J. Controlled Release 185 (2014), 62-70 приводят дополнительные данные по медленному высвобождению лейпролида. Относительно роли отвердителя жидких кристаллов WO2013/032207 сообщает, что он необходим для повышения кривизны неламеллярной фазы. В этой публикации отвердитель жидких кристаллов описан как соединение, свободное от ионогенных групп, содержащее гидрофобный фрагмент из 15-40 атомов углерода и включающее триацильную группу или карбоциклическую структуру. Конкретные примеры включают триглицериды, ретинилпальмитат, токоферола ацетат, холестерин, бензилбензоат и их смеси. Те же отвердители жидких кристаллов применяются в препаратах, описанных в WO2014/104784 A1, WO2014/104788 A1 и WO2014/104791 A1. В этих публикациях также предложено применение убихинона в качестве отвердителя жидких кристаллов.

Присутствие отвердителя жидких кристаллов в вышеупомянутых системах с контролируемым высвобождением на основе сложного эфира сорбитана и фосфолипида является обязательным. В описаниях WO2013/032207, WO2014/104784, WO2014/104788 и WO2014/104791 ясно говорится, что сложные эфиры сорбитана и фосфолипиды нельзя объединить с получением эффективного препарата с медленным высвобождением без дополнительного присутствия отвердителя жидких кристаллов.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что полезные композиции с медленным высвобождением можно получить путем объединения по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана с по меньшей мере одним фосфолипидом в отсутствие дополнительного отвердителя жидких кристаллов. В частности, было установлено, что присутствие отвердителя жидких кристаллов не обязательно, если тщательно контролировать соотношения сложного эфира сорбитана и фосфолипида. Этот является полностью неожиданным ввиду того, что более ранние описания соответствующих систем указывали на ключевое значение этого компонента.

Соответственно настоящее изобретение обеспечивает замену известным препаратам с замедленным высвобождением на основе систем сложный эфир сорбитана/ фосфолипид, обладающую тем преимуществом, что она не требует одного или более отвердителей жидких кристаллов. Понятно, что препараты согласно настоящему изобретению предназначены для фармацевтического применения и соответственно каждый компонент композиции, а также композиция в целом должны удовлетворять строгим критериям здравоохранения и безопасности. Существенные компоненты согласно настоящему изобретению включают сложный эфир сорбитана, фосфолипид и биосовместимый, кислородсодержащий, имеющий низкую вязкость органический растворитель. Два последних компонента широко используются в фармацевтических препаратах.

Сложные эфиры сорбитана можно приобрести у различных поставщиков, таких как Croda (например, Span® 80). Все эти компоненты и раньше применялись в фармацевтических продуктах, соответственно композиции согласно настоящему изобретению с большой вероятностью будут соответствовать местным фармацевтическим стандартам и будут безопасны даже при регулярном применении.

Системы сложный эфир сорбитана/фосфолипид, известные в данной области, характеризуются дополнительным присутствием отвердителя жидких кристаллов. Хотя некоторые отвердители, предложенные ранее, возможно, и являются фармацевтически приемлемыми, некоторые другие очевидно нежелательны, особенно в тех случаях, когда пациенту необходимо применять эти композиции на постоянной основе, и он может подвергаться воздействию относительно больших количеств этого компонента.

Назначение отвердителя жидких кристаллов заключается в том, чтобы способствовать образованию неламеллярной фазы при контакте с водной жидкостью. Вероятно, во многих случаях предполагаемые и конкретные жидкие отвердители могут демонстрировать некоторый физиологический эффект. Кроме того, получение официального одобрения для некоторых отвердителей, применение которых было предложено ранее, представляется маловероятным. Получение официального разрешения может быть сложной задачей. Кроме того, отвердитель жидких кристаллов может быть дорогим и может нарушать стабильность присутствующего пептида, в частности, в тех случаях, когда отвердителем жидких кристаллов является токоферол. Настоящее изобретение решает эти проблемы за счет того, что для него не нужен отвердитель жидких кристаллов.

Настоящее изобретение обеспечивает систему, дополняющую известные липидные системы с медленным высвобождением на основе комбинации диацилглицеринов (DAG, ДАГ) и/или токоферола с фосфатидилхолином (PC, ФХ) или фосфатидилэтаноламином (PE, ФЭ). Хотя известно, что характери-

стики высвобождения систем ДАГ/ФХ ДАГ/ФЭ можно адаптировать для конкретного представляющего интерес приложения, т.е. для получения продукта с медленным высвобождением в течение недели или в течение месяца, очевидно, что желательно получить дополнительные системы, которые можно было бы адаптировать для обеспечения различных профилей высвобождения, например, таких, которые нельзя получить при помощи системы на основе ДАГ/ФХ. Применение сахар-липидного компонента (т.е. сложного эфира сорбитана вместо ДАГ и/или токоферола) также может обеспечить возможность нагружать систему различными активными агентами, которые, например, могут быть хуже растворимы в известных ДАГ/ФХ системах.

Соответственно настоящее изобретение обеспечивает систему, дополняющую известные липидные системы на основе комбинации сложного эфира сорбитана с фосфолипидом, за счет тщательного подбора соотношения сложный эфир сахара:фосфолипид, позволяющего сделать присутствие дополнительного компонента - отвердителя жидких кристаллов излишним.

Препараты согласно настоящему изобретению предпочтительно не содержат отвердители жидких кристаллов. Более предпочтительно из препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению исключены отвердители жидких кристаллов, раскрытые в WO2013/032207 A1.

Понятно, что может быть трудно или даже невозможно исключить полностью такие компоненты, как некоторые отвердители жидких кристаллов. В одном варианте реализации всех аспектов настоящего изобретения они могут присутствовать в следовых количествах в компонентах i) и/или ii). В этом контексте термин "исключать" относится к уровню компонента, такого как отвердитель кристаллов, ниже 1000 ppm по массе по отношению к композиции в целом. В предпочтительном варианте уровень исключенного отвердителя кристаллов ниже 500 ppm, более предпочтительно ниже 300 ppm, еще более предпочтительно ниже 100 ppm. В альтернативном варианте реализации "исключать" можно понимать в значении исключать в очень большой степени, как то до менее 1 ppm, менее 0,1 ppm или даже до уровня ниже предела детектирования.

В одном аспекте исключается присутствие непептидных активных фармацевтических ингредиентов в препаратах согласно настоящему изобретению. В другом аспекте полностью исключается присутствие в препаратах-предшественниках согласно настоящему изобретению какого-либо пептидного или непептидного активного фармацевтического ингредиента.

Неожиданным результатом является то, что выбранные пропорции компонентов могут дать препарат-предшественник, который демонстрирует "взрывное" высвобождение, а также общий профиль высвобождения, которые ниже или близки к соответствующим характеристикам некоторых известных систем на основе сложного эфира сорбитана/фосфолипида/отвердителя жидких кристаллов, при изготовлении с пептидным активным агентом. Препараты согласно настоящему изобретению обладают сравнительно низкими характеристиками "взрывного высвобождения" относительно некоторых известных препаратов на основе диацилглицеринов (например, глицериндиолеата (GDO, ГДО)) и фосфатидилахолин (ФХ).

Компонент i) - сложный эфир сахара и/или производного сахара.

Компонент i) согласно настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере один сложный эфир сахара или производного сахара. Такие сложные эфиры содержат полярную "головную" группу и по меньшей мере одну неполярную "хвостовую" группу, предпочтительно длинноцепочечную хвостовую группу, такую как жирнокислотная хвостовая группы. Компонент i) в настоящем изобретении может представлять собой сложные моноэфиры, сложные диэфиры, сложные триэфиры, сложные тетраэфиры или их смеси. Обычно компонент i) будет содержать, по меньшей мере, некоторое количество сложных диэфиров сахара или производного сахара.

Примеры полярных "головных" групп включают сахара и производные сахаров. Примеры сахаров включают моносахариды и дисахариды. Примеры производных включают сахарные спирты, такие как шестиатомные спирты и дегидратированные сахарные спирты, такие как гекситаны. Дегидратированные сахарные спирты, гекситаны, являются наиболее предпочтительным типом головных групп.

Понятно, что после дегидратации может происходить циклизация сахарных спиртов. Термины "производное сахара" и "дегидратированный сахарный спирт" в настоящей заявке относятся, в частности, к дегидратированным и циклическим C₅ или C₆ сахарным спиртам. Примеры C₆ сахарных спиртов включают шестиатомные спирты, такие как аллитол, алтриол, сорбит, гулит (gulitol), идитол, галактитол и талит, наиболее предпочтительно сорбит. Примеры дегидратированных сахарных спиртов включают соответствующие гекситаны, в частности, являющиеся производными аллитола, алтриола, сорбита, гулита, идитола, галактитола и талита, а также их циклические формы, в частности дегидратированный и циклический сорбит, т.е. сорбитан. Понятно, что могут существовать различные стереоизомеры головной группы. Настоящее изобретение не ограничивается каким-либо конкретным стереоизомером полярной головной группы. Тем не менее, в одном из предпочтительных вариантов реализации полярная головная группа предпочтительно представляет собой дегидратированный циклический сахарный спирт, наиболее предпочтительно сорбитан. Очевидно, любой сложный эфир сахара или производного сахара, присутствующий в качестве компонента i), должен быть биологически переносимым.

Примеры неполярных "хвостовых" включают C₆-C₃₂ алкильные и алкенильные группы, которые

обычно представлены в виде сложных эфиров длинноцепочечных карбоновых кислот. Их часто характеризуют путем указания числа атомов углерода и ненасыщенных положений в углеродной цепи. Так CX:Z обозначает углеводородную цепь, содержащую X атомов углерода и Z ненасыщенных положений. Хорошо подходят C₁₂-C₂₄ жирные ацильные группы, в частности, содержащие ноль, один, два или три ненасыщенных положения в углеводородной цепи. Высоко предпочтительны C₁₆-C₂₀, в частности, с 0-3 ненасыщенными положениями. Примеры, в частности, включают группы лауроил (C12:0), миристоил (C14:0), пальмитоил (C16:0), фитаноил (C16:0), пальмитолеил (C16:1), стеароил (C18:0), изостеароил (C18:0), олеил (C18:1), эладоил (C18:1), линолеил (C18:2), линоленоил (C18:3), арахидоноил (C20:4), бегеноил (C22:0) и лигноцериол (C24:9). Соответственно обычные неполярные цепи основаны на жирных кислотах природных сложноэфирных липидов, включая капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, гексадециновую, стеаровую, изостеаровую, олеиновую, элаидиновую, линолеовую, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лингоцеровую кислоты или соответствующих спирты. Предпочтительные неполярные цепи представляют собой пальмитиновую, стеаровую, изостеаровую, олеиновую и линоленовую кислоты, в частности олеиновую кислоту.

В одном из наиболее предпочтительных аспектов компонент i) содержит по меньшей мере один сложный эфир сорбитана с жирной кислотой. Сложный эфир сорбитана содержит сорбитановую головную группу и по меньшей мере одну неполярную хвостовую группу, предпочтительно хвостовую группу на основе липида. Такие сложные эфиры могут представлять собой сложные моно-, ди- или триэфиры, и компонент i) может включать смесь двух или более таких сложных эфиров. В одном варианте реализации компонент i) будет содержать смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сахара или производного сахара с жирными кислотами, в частности, сорбитана. Во всех этих сложных эфирах группы "жирная кислота" или "жирный ацил" ("жирнокислотная" или "жирноацильная" = "представляющая собой ацил жирной кислоты") в предпочтительном случае представляют собой предпочтительные группы, указанные в настоящем документе, такие как пальмитиновая, стеаровая, изостеаровая, олеиновая и/или линоленовая кислоты.

В одном предпочтительном варианте реализации компонент i) будет содержать сложный диэфир сорбитана с жирными кислотами. Компонент i) может включать по меньшей мере 20 мас.% такого сложного диэфира сорбитана, предпочтительно по меньшей мере 25 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 30 мас.% по отношению к общему количеству i). В одном варианте реализации компонент i) может включать сложный диэфир сорбитана с жирными кислотами в качестве преобладающего компонента, в частности преобладающего компонента смеси сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами. Во всех этих сложных эфирах группы "жирная кислота" или "жирный ацил" ("жирнокислотная" или "жирноацильная") в предпочтительном случае представляют собой предпочтительные группы, указанные в настоящем документе, такие как пальмитиновая, стеаровая, изостеаровая, олеиновая и/или линоленовая кислоты.

Сложные ди-, три- и тетраэфиры в тех случаях, когда они присутствуют, предпочтительно содержат сорбитановую головную группу со сложноэфирной группой, присоединенной к первичной (т.е. C₆) гидроксильной группе головной группы сахара, и по меньшей мере одной сложноэфирной группой, присоединенной по меньшей мере к одной другой гидроксильной группе гидроксильной группы, предпочтительно к C₅ гидроксильной группе.

Понятно, что даже по существу чистые сложные эфиры сорбитана могут включать долю других сложных эфиров, так большинство коммерческих препаратов представляют собой смесь сложных моно-, ди- и триэфиров.

Авторы настоящего изобретения определили, что коммерчески доступный Span®80 от разных поставщиков, который называется и продается как моноолеат, тем не менее может включать значительную долю ди-, три- и тетраолеата. Это подтверждается несколькими источниками, приведенными в табл. 1.

Таблица 1

Химический состав Span®80 согласно разным источникам

Смесь	Источник	сложные моноэфиры	сложные диэфиры	сложные три- и тетраэфиры	источник
S1	Span 80 (Wako Junyaku,	20 мол.%	49 мол.%	31 мол.%	Kato et al., <i>Langmuir</i>

	Япония)					2008, 24, 10762-10770
S2	Span 80 из различных источников (возможно, Croda)		52%	34%	14%	Garti et al., <i>JAOCs</i> 1983, 60, 1151-1154
S3	Span 80 из различных источников	SMO бывш. Croda	15-20%	35%	25%	J. L. Humphrey, 2007. диссертация на соискание степени доктора философии университета Гуллия (в открытом доступе в сети интернет)
S4		SMO	15%	40%	35%	
S5		Сорбитан олеат	15%	35%	45%	
S6	Span 80 (Sigma-Aldrich)		32%	36%	26%	M. V. Gonzalez-Rodriguez et al., <i>J. Sep. Sci.</i> 2010, 33, 3595-3603 (в статье цитируются оригинальные работы Wang и Fingas, <i>J. High Resolution Chromatogr.</i> 1994, 17, 15-19; Wang и Fingas, <i>J. High Resolution Chromatogr.</i> 1994, 17, 85-95)

В тех случаях, когда компонент i) содержит смесь различных сложных эфиров, в предпочтительном варианте общее количество сложных моно- и диэфиров составляет по меньшей мере 40 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% от компонента i), например по меньшей мере 60 мас.% компонента i).

В предпочтительном варианте компонент i) содержит по меньшей мере 10 мас.% сложного моноэфира сахара по отношению к общему количеству i), предпочтительно 20 мас.% или больше. В одном предпочтительном варианте реализации компонент i) представляет собой Span80, такой как по меньшей мере один из S1-S6 (из табл. 1) или их смеси.

Понятно, что обратные липидные фазы образуются спонтанно при контакте с водной жидкостью и соответственно общее массовое содержание компонентов i) и ii) в препарате не критично. Более важна относительная доля и поведение смеси. Обычно нижний предел мас.% компонента i) в указанном препарате-предшественнике составляет 20 мас.%, предпочтительно более 30 мас.%, наиболее предпочтительно больше 40 мас.%. Верхний предел мас.% компонента i) в препаратах-предшественниках обычно составляет 80 мас.%, предпочтительно меньше 70 мас.%, более предпочтительно ниже 60 мас.%. Соответственно предпочтительными диапазонами для компонента i) являются 20-80 мас.%, предпочтительно 30-70 мас.%, более предпочтительно 40-60 мас.%, такие как 45-55 мас.%.

Компонент ii) - фосфолипидный компонент.

Компонент "ii)" в липидных матрицах согласно настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере один фосфолипид. В одном из предпочтительных аспектов фосфолипид содержит по меньшей мере один фосфатидилхолин (PC, ФХ) или по меньшей мере один фосфатидилэтаноламин (PE, ФЭ) или их смеси и может, по существу, состоять из этих компонентов или состоит из этих компонентов. Как и в случае с компонентом i), этот компонент содержит полярную головную группу и по меньшей мере одну неполярную хвостовую группу. Принципиальное различие между компонентами i) и ii) заключается в полярной группе. Соответственно неполярные части могут легко быть получены из жирных кислот или соответствующих спиртов, описанных выше для компонента i). Основным компонентом в PC или PE содержит две неполярные группы. Опять же, все предпочтительные группы, описанные выше для компонента i), соответственно применимы и для компонента ii). В частности, хорошо подходят C₁₂-C₂₄ группы, представляющие собой ацилы жирных кислот, содержащие, по существу, ноль, один, два или три ненасыщенных положения в углеводородной цепи. Высоко предпочтительны варианты C₁₆-C₂₀, особенно с 0-3 ненасыщенными положениями. C₁₈ (также насыщенные или содержащие 1-3 положения ненасыщенности) наиболее предпочтительны и могут применяться в комбинации с любыми другими неполярными группами, в частности C₁₆ группами.

Любой фосфолипид, такой как фосфатидилхолиновый или фосфатидилэтаноламиновый компонент, может быть получен из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйцо, сердце (например, крупного рогатого скота), головной мозг, печень (например, крупного рогатого скота) и растительные источники, включая соевые бобы. Из таких источников могут быть получены одна или больше составляющих компонента ii), которые могут включать любую смесь фосфолипидов. Может применяться любой отдельный ФХ или смесь фосфатидилхолинов из этих источников, но хорошо подходят ФХ сои или яичный ФХ. Фосфатидилхолиновый компонент предпочтительно содержит по меньшей мере 50% ФХ сои или яичного ФХ, более предпочтительно по меньшей мере 75% ФХ сои или яич-

ного ФХ и наиболее предпочтительно по существу чистый ФХ сои или яичный ФХ.

В одном варианте реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, компонент ii) содержит ФХ. В предпочтительном варианте этот ФХ получен из сои. В предпочтительном варианте указанный ФХ содержит 18:2 жирные кислоты в качестве основного жирнокислотного компонента и 16:0 и/или 18:1 в качестве вторичных жирнокислотных компонентов. Эти вторичные жирнокислотные компоненты предпочтительно присутствуют в указанном ФХ в отношении от 1.5:1 до 6:1. ФХ, содержащий приблизительно 60-65% 18:2, 10-20% 16:0, 5-15% 18:1, с преобладанием 16С и 18С жирных кислот предпочтителен и обычно представляет собой фосфатидилхолин сои.

В альтернативном, но равно предпочтительном варианте реализации фосфатидилхолиновый компонент может включать синтетический диолеилфосфатидилхолин (DOPC). Считается, что он обеспечивает повышенную стабильность и поэтому особенно предпочтителен для композиций, которым необходима стабильность для обеспечения длительного срока хранения и/или которые должны обеспечивать длительный период высвобождения *in vivo*. В этом варианте реализации фосфатидилхолиновый компонент предпочтительно содержит по меньшей мере 50% синтетического диолеилфосфатидилхолина, более предпочтительно по меньшей мере 75% синтетического диолеилфосфатидилхолина и наиболее предпочтительно по существу чистый синтетический диолеилфосфатидилхолин. Любой оставшийся фосфатидилхолин предпочтительно представляет собой фосфатидилхолин сои или яичный фосфатидилхолин, как описано выше.

Синтетические фосфатидилхолины или фосфатидилхолины высокой степени очистки, такие как диолеилфосфатидилхолин (DOPC, ДОФХ), хорошо подходят для применения всего компонента ii) или его части. В наиболее предпочтительном варианте синтетический фосфатидилхолин представляет собой 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DOPC), а другие синтетические фосфатидилхолиновые компоненты включают DDPС (1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин), DEPC (1,2-диэрукоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DLOPC (1,2-дилинолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин), DLPC (1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DMPC (1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин), DPPC (1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин), DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин), MPPC (1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин), MSPC (1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин), PMPC (1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); POPC (1-пальмитоил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолин), PSPC (1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин), SMPС (1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин), SOPC (1-стеароил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и SPPC (1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) или любая их комбинация.

В некоторых обстоятельствах, таких как отсутствие стабилизаторов, таких как ЭДТА, применение синтетических ФХ или ФХ высокой степени очистки (например, DOPC) может обеспечить более высокую стабильность активного агента в препаратах. Соответственно в одном варианте реализации компонент ii) может включать (например, может включать по меньшей мере 75%) синтетические ФХ или ФХ высокой степени очистки (например, со степенью чистоты >90%) (например, DOPC). Это особенно актуально в условиях отсутствия хелатирующих агентов, таких как ЭДТА. В альтернативном варианте реализации компонент ii) может включать (например, содержать по меньшей мере 75%) природные ФХ, такие как ФХ сои или яичный ФХ. Это особенно актуально в тех случаях когда в препарат-предшественник включен по меньшей мере один стабилизирующий компонент (такой как антиоксидант, хелатирующий агент и т.д.).

Особенно предпочтительная комбинация компонентов i) и ii) представляет собой смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами с ФХ, в частности такие смеси с ФХ сои и/или DOPC. Соответствующие количества каждого из компонентов, подходящие для применения в комбинации, представляют собой количества, приведенные в настоящем документе для отдельных компонентов, в любой комбинации. Это также справедливо для любых комбинаций компонентов, указанных в настоящем документе, где это допускается контекстом.

В одном варианте реализации фосфолипидный компонент ii) содержит диолеилфосфатидилэтанолламин (DOPE), ФЭ сои и/или яичный ФЭ или смеси по меньшей мере одного из DOPE/ФЭ сои/яичного ФЭ. В другом варианте реализации компонент ii) содержит по меньшей мере один из диолеилфосфатидилэтанолламина (DOPE), ФЭ сои и/или яичного ФЭ, необязательно в виде смеси по меньшей мере с одним из диолеилфосфатидилхолина (DOPC), ФХ сои (SPC, СФХ) и/или яичного ФХ (EPC, ЯФХ).

Фосфолипидный компонент может быть получен из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйца, сердце (например, крупного рогатого скота), головной мозг, печень (например, крупного рогатого скота), молоко и растительные источники, включая соевые бобы. Особенно предпочтительны фосфолипиды сои и яичные фосфолипиды, в частности ФЭ сои и/или яичный ФЭ. Из таких источников может быть получена одна или более составляющих компонента ii), который может включать любую смесь фосфолипидов. В предпочтительном варианте компонент ii) содержит ФЭ сои и/или яичный ФЭ.

В одном варианте реализации фосфолипидный компонент ii) (в целом) образует обратную гексагональную жидкокристаллическую фазу при 37°C в присутствии избытка водной фазы, например избытка воды.

Тщательный контроль соотношения компонентов i):ii) позволяет избавиться от необходимости в отвердителе жидких кристаллов в предшественниках депо-препаратов (препаратах-предшественниках) согласно настоящему изобретению. В одном из вариантов реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, массовое процентное отношение компонентов i):ii) находится в диапазоне от 30:70 до 80:20, предпочтительно от 35:65 до 75:35, более предпочтительно от 45:55 до 75:25, например составляет приблизительно 60:40.

В другом варианте реализации компонент i) содержит смеси или состоит из смесей сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами, а компонент ii) содержит ФХ сои или состоит из него. В этом варианте реализации предпочтительное соотношение i):ii) составляет от 45:55 до 75:25, предпочтительно от 50:50 до более 75:25, более предпочтительно от 55:45 до 70:30, например от 60:40 до 65:35.

В альтернативном варианте реализации компонент i) содержит смеси или состоит из смесей сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами, а компонент ii) содержит DOPE или состоит из него. В этом варианте реализации предпочтительное соотношение i):ii) составляет от 25:75 до 75:25, предпочтительно от 30:70 до 75:25, более предпочтительно от 40:60 до 70:30, например от 50:50 до 60:40.

В настоящем тексте термины "около", "примерно", "приблизительно" и т.д. имеют свое обычное значение, т.е. обозначают, что указанное значение является наиболее предпочтительным, но значения, близкие к нему, также подходят. В частности, указанные термины могут охватывать значения в пределах $\pm 10\%$ от указанного значения, предпочтительно $\pm 5\%$ и наиболее предпочтительно $\pm 2\%$. В тех случаях, когда говорится, что композиция "содержит" какой-либо конкретный компонент, это означает, что также могут присутствовать другие компоненты. В тех случаях, когда говорится, что композиция "состоит по существу из" конкретного компонента или набора компонентов, подразумевается, что указанные компоненты определяют сущность композиции и соответственно будут преобладающими компонентами. Это может указывать на то, что композиция состоит по меньшей мере на 90 мас.% из указанных компонентов, предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере на 98 мас.%.

Нижний предел для мас.% компонента ii) в указанном препарате-предшественнике обычно составляет примерно 20 мас.%, предпочтительно больше 30 мас.%, предпочтительно больше 35 мас.%, более предпочтительно больше 40 мас.%. Верхний предел для мас.% компонента ii) в препаратах-предшественниках составляет примерно 80 мас.%, предпочтительно меньше 70 мас.%, более предпочтительно ниже 60 мас.%. Обычно количество компонента ii) в указанном препарате-предшественнике в целом или сумма компонентов ii) в случае фосфолипидов будет составлять 20-70 мас.%, предпочтительно 25-60 мас.%, более предпочтительно 30-60 мас.%.

Компонент iii) - растворитель.

Компонент iii) препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению содержит, состоит по существу из или состоит из кислородсодержащего органического растворителя. Поскольку указанный препарат-предшественник предназначен для образования депо-композиции после введения (например, *in vivo*), при контакте с водной жидкостью, желательнее, чтобы этот растворитель переносился субъектом и мог смешиваться с водной жидкостью и/или диффундировать или вымываться из указанного состава в водную среду с образованием препарата в водной среде. Соответственно предпочтительны растворители, обладающие, по меньшей мере, средней растворимостью в воде.

В одном из предпочтительных вариантов реализации растворитель является таким, что при добавлении в относительно небольшом количестве к композиции, содержащей а и b, т.е. в количестве ниже 20% (в мас.%) или более предпочтительно ниже 10%, обеспечивает значительное снижение вязкости на один порядок величины или больше. Как описано в настоящем документе, добавление 10% растворителя может обеспечивать снижение вязкости на два, три или даже четыре порядка величины по отношению к композиции без растворителя, даже если эта композиция представляет собой раствор или фазу L₂, не содержащую растворитель, или неподходящий растворитель, такой как вода (которая является особым случаем, рассматриваемым ниже) или глицерин.

Обычные растворители, подходящие для применения в качестве компонента iii), включают по меньшей мере один растворитель, выбранный из спиртов, кетонов, сложных эфиров (включая лактоны), простых эфиров, амидов (включая лактамы) и сульфоксидов. Примеры подходящих спиртов включают этанол и изопропанол. Одноатомные спирты предпочтительнее двухатомных спиртов и многоатомных спиртов. В тех случаях, когда применяются двухатомные спирты или многоатомные спирты, предпочтительно применять их в комбинации, по меньшей мере, с равным количеством одноатомного спирта или другого предпочтительного растворителя. Примеры кетонов включают ацетон и пропиленкарбонат. Подходящие простые эфиры включают диэтиловый эфир, гликофуrol, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилизобарбид и полиэтиленгликоли. Подходящие сложные эфиры включают этилацетат и изопрпилацетат, а диметилсульфид представляет собой подходящий сульфидный растворитель. Подходящие амиды и сульфоксиды включают диметилацетамид (DMA, ДМА), N-метилпирролидон (NMP), 2-пирролидон и диметилсульфоксид (ДМСО) соответственно. Менее предпочтительные растворители включают диметилисорбид, тетрагидрофуруриловый спирт, диглим и этиллактат.

Поскольку препараты-предшественники предназначены для введения живому субъекту, необходимо, чтобы растворитель - компонент iii) был достаточно биосовместимым. Степень этой биосовместимости будет зависеть от конкретного применения, и поскольку компонент iii) может быть любой смесью растворителей, очевидно, что может присутствовать некоторое количество растворителя, который в больших количествах не был бы приемлемым. В целом, однако, растворитель или смесь, образующая компонент iii), не должна вызывать неприемлемых реакций у субъекта при введении. Обычно такие растворители будут представлять собой углеводороды или предпочтительно кислородсодержащие углеводороды, причем оба типа могут необязательно иметь другие заместители, такие как азотсодержащие группы. В предпочтительном варианте компонент iii) не содержит галогензамещенные углеводороды или небольшое количество компонента iii) содержит галогензамещенные углеводороды, поскольку они обычно имеют более низкую биосовместимость. В тех случаях, когда необходима некоторая доля галогенированного растворителя, такого как дихлорметан или хлороформ, эта доля обычно будет минимизирована. Очевидно, что в тех случаях, когда депо-композиции формируются непарентерально, можно использовать более широкий диапазон растворителей, чем когда депо должно быть парентеральным.

Компонент iii) согласно настоящему документу может представлять собой один растворитель или смесь подходящих растворителей, но обычно будет иметь низкую вязкость. Это важно, поскольку одним из ключевых аспектов настоящего изобретения является то, что оно обеспечивает препараты-предшественники, которые имеют низкую вязкость, и основное назначение подходящего растворителя заключается в снижении вязкости. Это снижение будет комбинацией эффекта более низкой вязкости растворителя и эффекта молекулярных взаимодействий между растворителем и липидной композицией. Одним из наблюдений авторов настоящего изобретения является то, что кислородсодержащие растворители с низкой вязкостью, описанные в настоящем документе, реализуют очень полезные и неожиданные молекулярные взаимодействия с липидными составляющими композиции, обеспечивая, тем самым, нелинейное снижение вязкости при добавлении небольшого объема растворителя.

Вязкость "имеющего низкую вязкость" растворителя - компонента iii) (единственный растворитель или смесь) обычно должна составлять не более 18 мПа·с при 20°C. В предпочтительном варианте она составляет не более 15 мПа·с, более предпочтительно не более 10 мПа·с и наиболее предпочтительно не более 7 мПа·с при 20°C.

Указанный препарат-предшественник как единое целое имеет вязкость ниже 5000 мПа·с при 20°C, предпочтительно ниже 2000 мПа·с, предпочтительно ниже 1000 мПа·с, более предпочтительно ниже 600 мПа·с. Обычный диапазон подходящих значений вязкости будет, например, от 0,1 до 5000 мПа·с, предпочтительно от 1 до 1000 мПа·с, более предпочтительно от 10 до 750 мПа·с и наиболее предпочтительно от 25 до 500 мПа·с при 20°C.

Обычно при *in vivo* образовании депо-композиции будет происходить, по меньшей мере, частичная потеря или разбавление растворителя - компонента iii), обычно, по меньшей мере, частично будет теряться или разбавляться в результате поглощения воды из окружающего воздуха и/или ткани. Следовательно предпочтительно чтобы компонент iii), по меньшей мере, в некоторой степени смешивался с водой и/или диспергировался в воде, и, по меньшей мере, он не должен отталкивать воду до такой степени, чтобы препятствовать поглощению воды. И в этом отношении также предпочтительны кислородсодержащие растворители с относительно малым количеством атомов углерода (например, до 10 атомов углерода, предпочтительно до 8 атомов углерода). Очевидно что в случаях, когда присутствует больше атомов кислорода, растворитель будет иметь тенденцию сохранять растворимость в воде и при большем числе атомов углерода. Соответственно соотношение между углеродом и гетероатомом (например, N, O, предпочтительно кислородом) в предпочтительном варианте будет составлять от 1:1 до 6:1, предпочтительно от 2:1 до 4:1. В тех случаях, когда используется растворитель с соотношением, находящимся вне одного из этих предпочтительных интервалов, он будет предпочтительно присутствовать в количестве не более 75%, предпочтительно не более 50% в комбинации с предпочтительным растворителем (таким как этанол). Это можно использовать, например, для снижения скорости испарения растворителя из указанного препарата-предшественника для того, чтобы контролировать скорость образования жидкокристаллического депо.

В предпочтительном варианте компонент iii) выбран из спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, амидов, сульфоксидов и их смесей. В более предпочтительном варианте компонент iii) выбран из одноатомных спиртов, двухатомных спиртов, триатомных спиртов, простых эфиров, кетонов и амидов. В наиболее предпочтительном варианте растворители для компонента iii) выбирают из группы, состоящей из низкомолекулярных полиэтиленгликолей (ПЭГ) (200-500 Да), этанола, NMP (N-метил-2-пирролидона), ДМСО или их смесей. Особенно предпочтительны этанол, ДМСО и NMP, а также их смеси.

Препараты-предшественники согласно настоящему изобретению образуют жидкокристаллические фазы при контакте с избытком воды, и соответственно понятно, что нагрузка компонентов в органическом растворителе не имеет принципиального значения. Тем не менее, очевидно, желательно снизить уровень органического растворителя для того, чтобы уменьшить объем дозы, особенно для приложений,

в которых требуется парентеральное введение, таких как инъекции. В предпочтительном варианте мас.% растворителя ниже 50 мас.%, предпочтительно ниже 40 мас.%, более предпочтительно ниже 25 мас.%, предпочтительно ниже 20 мас.%. Предпочтительные уровни составляют 15 мас.% или ниже.

Биологически активные агенты/активные фармацевтические ингредиенты.

Природа компонентов препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению такова, что эти компоненты обычно обладают высокой биосовместимостью. Препараты-предшественники обычно применяют для получения "депо" для контролируемого высвобождения по меньшей мере одного биологически активного агента. Соответственно в одном варианте реализации в любом из описанных в настоящем документе препаратов необязательный биологически активный агент может отсутствовать, если это допускается контекстом.

Препараты-предшественники согласно настоящему изобретению предпочтительно содержат один или больше биологически активных агентов (для которых в настоящем документе используется также эквивалентное обозначение "активные агенты"). Активные агенты могут представлять собой любое соединение, обладающее желаемым физиологическим действием, такое как пептид, белок, лекарственное средство, антиген, питательное вещество, косметическое средство, ароматизатор, вкусоароматическое вещество, диагностическое средство, фармацевтическое средство витамин или пищевой препарат, и будет включено в препарат на уровне, достаточном для того чтобы обеспечить функциональный уровень концентрации *in vivo* (включая местные концентрации для топических композиций). В некоторых условиях один или больше компонентов i), ii) и/или iii) могут представлять собой активный агент, хотя в предпочтительном варианте активный агент не является одним из этих компонентов. Наиболее предпочтительными активными агентами являются фармацевтические агенты, включая лекарственные средства, вакцины и диагностические агенты.

Лекарственные агенты, которые можно доставлять посредством настоящего изобретения, включают лекарственные средства, которые воздействуют на клетки и рецепторы, периферические нервы, адренергические рецепторы, холинергические рецепторы, скелетные мышцы, сердечно-сосудистую систему, гладкие мышцы, кровеносную систему, эндокринную и гормональную систему, систему кровообращения, синаптические участки, нейроэффektorные синапсы, иммунную систему, репродуктивную систему, скелетную систему, аутокайдную систему, пищеварительную и выделительную системы, гистаминную систему и центральную нервную систему.

Примеры лекарственных средств, которые можно доставлять посредством композиции согласно настоящему изобретению, включают следующие, но не ограничиваются ими: антибактериальные агенты, иммуномодулирующие агенты, включая иммуностимуляторы и иммуноподавляющие средства, противораковые и/или противовирусные лекарственные средства, такие как нуклеозидные аналоги, паклитаксел и его производные, противовоспалительные лекарственные средства/агенты, такие как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и кортикостероиды, сердечно-сосудистые лекарственные средства, включая агенты, понижающие уровень холестерина, и агенты, понижающие уровень кровяного давления, анальгетики, противорвотные средства, включая антагонисты гистаминовых рецепторов H₁, NK₁ и 5-HT₃, кортикостероиды и каннабиноиды, антипсихотические средства и антидепрессанты, включая ингибиторы захвата серотонина, простагландины и их производные, вакцины и костные модуляторы. Диагностические агенты включают соединения, меченные радиоизотопами, и контрастные агенты, включая агенты, усиливающие контрастность агенты для рентгенодиагностики, ультразвука и МРТ. Питательные вещества включают витамины, коферменты, пищевые добавки и пр.

Особенно подходящие активные агенты включают агенты, которые обычно имеют короткое время удерживания в организме из-за быстрого распада или выведения, а также агенты с плохой биодоступностью при пероральном введении. Такие агенты включают агенты на основе пептидов, белков и нуклеиновых кислот, гормоны и другие природные агенты в нативной или модифицированной форме. Введение таких агентов в форме депо-композиции, образующейся из указанного препарата-предшественника согласно настоящему изобретению, обеспечивает стабильный уровень этих агентов в течение периода времени, продолжительность которого может измеряться днями, неделями или даже составлять несколько месяцев, несмотря на высокую скорость клиренса. Это дает очевидные преимущества с точки зрения стабильности и комплаентности пациентов по сравнению с многократным ежедневным введением в течение такого же периода. Соответственно в одном предпочтительном варианте реализации биологическое время полужизни активного агента (после поступления в кровоток) меньше 1 дня, предпочтительно меньше 12 ч и более предпочтительно меньше 6 ч. В некоторых случаях, оно может даже составлять 1-3 ч или меньше. Подходящими агентами также являются агенты с низкой биодоступностью при пероральном введении по сравнению с биодоступностью, обеспечиваемой инъекцией, в тех случаях, когда активный агент дополнительно или в качестве альтернативы характеризуется биодоступностью в пероральных препаратах ниже 20% или предпочтительно ниже 2%, особенно ниже 0,2% и наиболее предпочтительно ниже 0,1%.

Активные агенты на основе пептидов и белков включают лекарственные средства для человека и ветеринарного применения, выбранные из группы, состоящей из адренкортикотропного гормона (АСТН) и его фрагментов, ангиотензина и родственных ему пептидов, антител и их фрагментов, антиге-

нов и их фрагментов, предсердных натрийуретических пептидов, биоадгезивных пептидов, брадикининов и родственных им пептидов, пептидов кальцитонина, включая кальцитонин и амилин, и родственных им пептидов, вазоактивных интерстенальных пептидов (VIP, ВИП), включая релизинг-гормон гормона роста (GHRH), глюкагон и секретин, опиоидных пептидов, включая пептиды проопиомеланокортина (РОМС, ПОМК) пентапептидов энкефалина, пептидов продинорфина и родственных им пептиды, пептидов, родственных панкреатическим полипептидам, нейропептида (NPY), пептида YY (PYY), панкреатического полипептида (PPY), фрагментов рецепторных белков клеточной поверхности, хемотаксических пептидов, циклоспоринов, цитокинов, динорфинов и родственных им пептидов, эндорфинов и фрагментов P-лидотропина, энкефалина и родственных им белков, ингибиторов ферментов, иммуностимулирующих пептидов и полиаминокислот, фрагментов фибронектина и родственных им пептидов, желудочно-кишечных пептидов, агонистов и антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH, ГнВГ), глюкагоноподобных пептидов 1 и 2, пептидов, высвобождающих гормон роста, иммуностимулирующих пептидов, инсулинов и инсулиноподобных факторов роста, интерлейкинов, релизинг-факторов лютеинизирующего гормона (LHRH, РФЛГ) и родственных им пептидов (которые эквивалентны агонистам ГнВГ, описанным ниже), меланоцит-стимулирующих гормонов и родственных им пептидов, пептидов, связанных с сигналами ядерной локализации, нейротензинов и родственных им пептидов, нейротрансмиттерных пептидов, опиоидных пептидов, окситоцинов, вазопрессинов и родственных им пептидов, паратиреоидного гормона и его фрагментов, протеинкиназ и родственных им пептидов, соматостатинов и родственных им пептидов, субстанции P и родственных ей пептидов, трансформирующих факторов роста (TGF) и родственных им пептидов, фрагментов фактора некроза опухолей, токсинов и токсидов и функциональных пептидов, таких как противораковые пептиды, включая ангиостатины, антигипертензивные пептиды, пептиды, обладающие противосвертывающим действием, и противомикробные пептиды, выбранные из группы, состоящей из белков, таких как иммуноглобулины, ангиогенины, белки морфогенеза кости, хемокины, колониестимулирующие факторы (CSF), цитокины, факторы роста, интерфероны (тип I и II), интерлейкины, лептины, факторы, ингибирующие лейкоз, факторы стволовых клеток, трансформирующие факторы роста и факторы некроза опухолей.

Интересным классом биологически активных агентов, подходящих для настоящего изобретения, являются пептидные гормоны, включая следующие: семейство гликопротеиновых гормонов (гонадотропины (ЛГ, ФСГ, хГЧ), тиреотропный гормон (ТТГ), семейство проопиомеланокортина (РОМС, ПОМК), адренкортикотропный гормон (АКТГ), гормоны задней доли гипофиза, включая вазопрессин и окситоцин, семейство гормона роста, включая гормон роста (GH, GP), человеческий хорионический соматомаммотропин (HCS), пролактин (PRL), семейство панкреатических полипептидов, включая PP, PYY и NPY, меланин-концентрирующий гормон (MCH, МКГ), орексины; гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта, включая ГПП-1 и ЖИП, грелин и обестатин, гормоны и цитокины жировой ткани, включая лептин, адипонектин и резистин; натрийуретические гормоны, паратиреоидный гормон (ПТГ), семейство кальцитонина, включая кальцитонин и амилин, гормоны поджелудочной железы, включая инсулин, глюкагон и соматостатин. Все синтетические пептиды, созданные чтобы обеспечивать спектры рецепторной аффинности, близкие к спектрам перечисленных пептидов, также в большой степени подходят для настоящего изобретения.

Дополнительным значительным преимуществом депо-композиций по настоящему изобретению является то, что активные агенты высвобождаются постепенно на протяжении длительных периодов времени без необходимости повторного введения. Соответственно эти композиции очень хорошо подходят для ситуаций, когда соблюдение пациентом схемы и режима лечения является затруднительным, ненадежным или когда очень важен уровень дозировки, как, например, в случае активных агентов, модулирующих настроение, активных агентов с узким терапевтическим окном и активных агентов, вводимых детям или людям, чей стиль жизни несовместим с надежным режимом введения, а также для активных агентов, влияющих на "стиль жизни", когда неудобство периодического введения может перевесить пользу от активного агента. Конкретные классы активных агентов, для которых этот аспект обеспечивает особое преимущество, включают контрацептивы, гормоны, включая контрацептивные гормоны, и особенно гормоны, используемые для детей, такие как гормон роста, антиаддиктивные средства, и лекарственные средства, применяемые в лечении популяций со слабой комплаентностью, таких как пациенты с шизофренией, болезнью Альцгеймера или болезнью Паркинсона, антидепрессанты и противосудорожные средства. Катионные пептиды являются особенно подходящими для применения в тех случаях, когда часть препарата-предшественника содержит анионный амфифил, такой как жирная кислота или анионный липид, включая фосфатидную кислоту, фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин. В этом варианте реализации предпочтительные пептиды включают октреотид, ланреотид, кальцитонин, окситоцин, интерферон-бета и -гамма, интерлейкины 4, 5, 7 и 8 и другие пептиды, имеющие изоэлектрическую точку выше pH 7, особенно выше pH 8.

В одном из предпочтительных аспектов настоящего изобретения композиция согласно настоящему изобретению выполнена таким образом, что после контакта с водными жидкостями образуется мицеллярная кубическая фаза (I_2) или смешанная фаза, включающая фазу I_2 , и в композицию включен полярный активный агент. Особенно подходящие полярные активные агенты включают пептидные и белковые

активные агенты, олигонуклеотиды и небольшие водорастворимые активные агенты, включая те, которые перечислены выше. Особый интерес в этом аспекте представляют пептиды, родственные соматостатину, интерфероны альфа и бета, агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида 1 и глюкагон-подобного пептида 2, лейпрорелин и другие агонисты ГнВГ, абареликс другие агонисты ГнВГ, золендронат и ибандронат и другие бисульфаты.

Поскольку все агонисты опиоидных рецепторов μ , которые подходят для лечения хронической боли от умеренной до тяжелой степени (морфин, гидроморфон, фентанил, метадон, оксикодон и буренорфин) имеют один и тот же механизм действия, их физико-химические и фармакокинетические характеристики более важны для определения соответствующего пути введения и формы продуктов, которые будут применяться. Например, короткий период полувыведения опиоидов, таких как морфин, гидроморфон и оксикодон, обуславливает необходимость частого введения этих препаратов для достижения постоянного обезболивания, что делает их отличными кандидатами для препаратов длительного действия с медленным высвобождением. Фентанил и буренорфин в значительной степени подвергаются метаболизму первого происхождения и не обладают достаточной биодоступностью при пероральном введении. С учетом их высокой эффективности фентанил и буренорфин являются превосходными кандидатами для композиции для инъекционных депо-препаратов длительного действия согласно настоящему изобретению. Другими эффективными агонистами опиоидных рецепторов, подходящих для применения в настоящем изобретении, являются суфентанил, ремифентанил, оксиморфон, диморфон, дигидроэторфин, диацетилморфин.

Буренорфин также применяют для поддерживающего лечения опиоидной зависимости, а также, возможно, кокаиновой и амфетаминовой и метамфетаминовой зависимостей, причем современные препараты буренорфина имеют такие недостатки как низкая биодоступность, высокая вариабельность и ограниченная продолжительность действия, приводящие к проблемам, связанным с непредсказуемой реакцией на дозу и симптомами абстиненции, особенно по утрам. Эти проблемы эффективно решаются при помощи депо-препаратов согласно настоящему изобретению, как и проблемы с неправильным использованием и неправильным введением, поскольку потребность в высоких сублингвальных дозах устраняется за счет инъекции, при которой эффект для той же дозы значительно выше, что снижает проблемы, связанные с неправильным использованием лекарственного средства. Аналогично, антагонисты опиоидов можно применять для лечения зависимости с использованием удобных инъекционных депо-систем, таких как системы, обеспечиваемые настоящим изобретением. Подходящими антагонистами опиатов для применения в комбинации с настоящим изобретением являются налоксон, налмефен и налтрексон.

Антипсихотические средства, включая рисперидон, илоперидон, палиперидон, оланзапин, zipразидон и арипипразол, также хорошо подходят для настоящего изобретения ввиду возможности повышения комплаентности лечения для пациентов, а также за счет обеспечения устойчивых уровней в плазме в течение некоторого времени. Аналогично, настоящее изобретение можно применять при деменции, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, которые оказывают негативное влияние на когнитивные функции. Подходящие активные ингредиенты включают донепезил, ривастигмин, галантамин, эмантин и прамипексол.

Особое преимущество настоящего изобретения при применении в комбинации с белковыми/пептидными активными агентами заключается в подавлении агрегации активного агента. Соответственно в одном предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение обеспечивает предшествующий депо и, в частности, депо-композицию, описанную в настоящем документе, содержащую по меньшей мере один пептидный или белковый активный агент, причем не более 5% указанного активного агента находится в агрегированной форме. В предпочтительном варианте агрегировано не более 3% и в наиболее предпочтительном варианте не более 2% (в частности, меньше 2%) находится в агрегированной форме. Это стабилизация неагрегированного белка является высоко предпочтительной с точки зрения высокой эффективности, низкого уровня побочных эффектов и предсказуемого профиля всасывания. Кроме того, очень желательно, чтобы белковые/пептидные терапевтические средства характеризовались пониженными уровнями агрегации белка, чтобы можно было получить официальное одобрение.

Агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (агонисты ГнВГ) представляют собой синтетические пептиды, сконструированные на основе гипоталамического нейрогормона ГнВГ, который взаимодействует с рецептором гонадотропин-высвобождающего гормона, вызывая соответствующий биологический ответ, высвобождение гипофизарных гормонов, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Агонисты ГнВГ подходят для лечения гормоночувствительных раковых заболеваний, в случаях, когда гипогонадный статус снижает вероятность рецидива. Соответственно их часто используют при медицинском ведении рака предстательной железы; они применяются у пациентов, страдающих раком молочной железы. Другие показания включают лечение, направленное на задержку полового созревания у индивидуумов с преждевременным половым созреванием, ведение расстройств у женщин, зависимых от синтеза эстрогена. Кроме того, агонисты ГнВГ могут вводиться женщинам с меноррагией, эндометриозом, аденомиозом или фибромиомой матки для подавления активности яичников и индукции гипоестрогенного состояния.

Агонисты рецепторов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH-RA, AP ГнВГ), такие как

лейпролид (или лейпрорелин), гозерелин, гистрелин, трипторелин, бусерелин, деслорелин, нафарелин и родственные пептиды, используют или назначают для лечения различных состояний, причем, как правило, их вводят на протяжении длительного периода времени. АР ГнВГ составляют предпочтительную группу активных агентов для применения в настоящем изобретении.

Собственно ГнВГ представляет собой посттрансляционно модифицированный декапептид, имеющий структуру пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (ГнВГ-I). Известны также два природных варианта, GNRH-II (ГнВГ-II) с заменами 5-His, 7-Trp, 8-Tyr, и ГнВГ III с заменами 7-Trp, 8-Leu. Известен ряд пептидных аналогов с агонистическими свойствами, большинство с заменой 10-Gly-NH₂ на N-Et-NH₂. Фертирелин содержит только замену 10-Gly на N-Et-NH₂, а аналоги, содержащие дополнительные замены по сравнению с ГнВГ-I, включают лейпрорелин (лейпролид), (6-D-Leu), бусерелин (6-Ser(Bu¹)), гистрелин (6-d-His(Imbz)), деслорелин (6-d-Trp). Другим обычным нонапептидным агонистом является гозерелин, содержащий замену 6-Ser(Bu¹), а также замену 10-Gly-NH₂ на AzaGly-NH₂. И в нафарелине (6-d-Nal), и в трипторелине (6-d-Trp) сохраняется группа 10-Gly-NH₂. Ниже приведены структуры двух самых распространенных агонистов ГнВГ (лейпролида и гозерелина) в виде ацетатных солей. Лейпролид: пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-Gly-N-Et-NH₂ (ацетат) Гозерелин: пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu¹)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ (ацетат) Также известно небольшое число антагонистов ГнВГ, также основанных на структуре ГнВГ-I. Указанные антагонисты включают абареликс (D-Ala-D-Phe-D-Ala-Ser-Tyr-D-Asp-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala), антареликс (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Phe-D-Hcit-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala); цетрореликс (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala), ганиреликс (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-hArg-Leu-HArg-Pro-D-Ala), итреликс (D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-NicLys-D-NicLys-Leu-Lys(Pr)-Pro-D-Ala) и Nal-Glu(D-Nal-D-Phe-D-Pal-Ser-D-Glu-D-Glu-Leu-Arg-Pro-D-Ala). Введение однократных доз агониста ГнВГ, такого как лейпролид, стимулирует гипофизарное высвобождение гонадотропинов (т.е. ЛГ и ФСГ), что приводит к повышению концентраций ЛГ и ФСГ в сыворотке и стимуляции стероидогенеза в яичниках и семенниках. Во время начальной терапии с введением однократных ежедневных доз указанного лекарственного средства наблюдается временное повышение уровней тестостерона и дигидротестостерона (ДГТ) в сыворотке у мужчин, и концентраций эстрогена и эстрадиола в сыворотке у женщин в менопаузе.

Хотя эффект мощного агониста ГнВГ при краткосрочной и/или периодической терапии заключается в стимуляции стероидогенеза, основным эффектом указанного лекарственного средства у животных и человека во время долгосрочного введения заключается в ингибировании секреции гонадотропина и подавлении стероидогенеза в яичниках и семенниках. Точный механизм(ы) действия не выяснен до конца, однако постоянная терапия агонистом ГнВГ, по-видимому, обуславливает снижение числа рецепторов гипофизарного ГнВГ и/или тестикулярного ЛГ, что приводит к гипофизарной и/или тестикулярной десенсибилизации соответственно. Предположительно указанное лекарственное средство не влияет на сродство рецепторов к гонадотропинам. Механизм действия лейпролида может также включать ингибирование и/или стимуляцию ферментов, контролирующих стероидогенез. Другие механизмы действия могут включать секрецию молекулы ЛГ с измененной биологической активностью или нарушение нормальных паттернов пульсативной секреции ЛГ и ФСГ.

Ряд серьезных медицинских состояний связан с концентрацией стероидных гормонов половых желез и/или находится под влиянием указанной концентрации. Указанные состояния включают некоторые неопластические заболевания, в том числе раковые заболевания, в частности раковые заболевания молочной железы и предстательной железы, и доброкачественную гипертрофию предстательной железы; преждевременное половое созревание или задержку полового созревания у подростков; гирсутизм; болезнь Альцгеймера; и некоторые состояния, связанные с репродуктивной системой, такие как гипогонадизм, ановуляция, аменорея, олигоспермия, эндометриоз, лейомиомы матки (фибромиома матки), предменструальный синдром и болезнь поликистозных яичников. Контроль указанной системы также важен при использовании методов оплодотворения *in vitro*.

Хотя можно ожидать, что лечение агонистом ГнВГ будет усугублять состояния, на которые влияет концентрация гонадных стероидных гормонов, эффект понижающей регуляции, описанный выше, приводит к снижению уровня указанных гормонов до кастрационного уровня при продолжении терапии на протяжении приблизительно 2 недель или дольше. В результате долгосрочная терапия агонистом ГнВГ может обеспечивать улучшение или облегчение при гормоночувствительных опухолях, таких как определенные раковые заболевания предстательной железы и молочной железы, а также при преждевременном половом созревании и многих других состояниях, упомянутых выше. Препараты-предшественники согласно настоящему изобретению содержат один или большее число аналогов ГнВГ или других активных агентов (см. выше) (подразумеваемые при любом упоминании "активных агентов" в настоящем документе). Поскольку ГнВГ представляет собой пептидный гормон, обычные аналоги ГнВГ представлены пептидами, в частности, содержащими 12 или меньшее число аминокислот. В предпочтительном варианте такие пептиды структурно родственны ГнВГ I, II и/или III, и/или одному или более из известных аналогов, в том числе перечисленных в настоящем документе. Пептиды могут содержать только аминокислоты, выбранные из 20 генетически кодируемых α-аминокислот или более предпочтительно могут содержать их изомеры и другие природные и неприродные аминокислоты (обычно, α-, β- или γ-

аминокислоты), а также их аналоги и производные. Предпочтительные аминокислоты включают перечисленные выше в качестве компонентов известных аналогов ГнВГ. Производные аминокислот подходят для применения, в частности, в качестве концевых фрагментов пептидов, при этом концевая аминогруппа или карбоксилатная группа может быть заменена или замещена любой другой функциональной группой, такой как гидроксигруппа, алкоксигруппа, карбоксигруппа, сложноэфирная группа, амидная группа, тиогруппа, амидогруппа, аминогруппа, алкиламиногруппа, ди- или триалкиламиногруппа, алкильная группа (в настоящем документе под алкильной группой подразумевается любой алкил C_1-C_{12} , предпочтительно алкил C_1-C_6 , например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-, втор- или трет-бутил и т.п.), арильная (например, фенил, бензил, нафтил и т.п.) или другие функциональные группы, предпочтительно содержащие по меньшей мере один гетероатом и предпочтительно содержащие в общей сложности не более чем 10 атомов, более предпочтительно не более чем 6 атомов. В частности, предпочтительными аналогами ГнВГ являются пептиды с ограниченной конформационной свободой, содержащие от 6 до 12 альфа-аминокислот; конкретные примеры включают перечисленные выше последовательности, и, в частности, лейпролид и гозерелин.

Под "аналогами ГнВГ" в настоящем документе подразумевается любой агонист или антагонист ГнВГ, предпочтительно пептиды, производные пептидов или аналоги пептидов. Происходящие из пептидов агонисты ГнВГ, такие как перечисленные выше и, в частности, лейпролид или гозерелин, являются наиболее предпочтительными.

Препараты аналога ГнВГ обычно содержат от 0,02 до 12% аналога ГнВГ от общего количества состава по массе. Типичные величины составляют от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,2 до 8% и более предпочтительно от 0,5 до 6%. Наиболее предпочтительным является содержание аналога ГнВГ, составляющее приблизительно 1-5%.

Дозы аналога ГнВГ, подходящие для включения в указанный препарат и соответственно используемый объем состава зависят от скорости высвобождения (которую можно контролировать, например, путем выбора определенного типа и количества растворителя) и продолжительности высвобождения, а также желаемого терапевтического уровня, активности конкретного агента и скорости выведения конкретного выбранного активного агента. Как правило, количество от 0,1 до 500 мг на дозу подходит для обеспечения терапевтического уровня на протяжении периода от 7 до 180 дней. В предпочтительном варианте указанное количество составляет от 1 до 200 мг. В случае лейпролида или гозерелина указанный уровень составляет обычно приблизительно 1-120 мг (например, для периода продолжительностью от 30 до 180 дней). В предпочтительном варианте количество лейпролида составляет приблизительно 0,02-1 мг в сутки между инъекциями для депо, предназначенных для высвобождения на протяжении периода продолжительностью от 30 дней до 1 года - предпочтительно на протяжении периода продолжительностью от 3 до 6 месяцев. Очевидно, что стабильность активного агента и влияние на скорость высвобождения обуславливают то, что связь между нагрузкой и продолжительностью может быть нелинейной. Депо для введения каждые 30 дней может содержать, например, от 2 до 30 мг; или депо для введения каждые 90 дней может содержать от 6 до 90 мг активного агента, например, одного из аналогов ГнВГ, описанных в настоящем документе.

В том случае, если активный агент содержит антагонист 5HT₃ или антагонист 5HT₃ второго поколения, он предпочтительно выбран из ондансетрона, трописетрона, гранисетрона, доласетрона, палоносетрона, алосетрона, цилансетрона и/или рамосетрона, или их смесей. Дозы антагониста 5HT₃, подходящие для включения в указанный состав и соответственно используемый объем состава, зависят от скорости высвобождения (которую можно контролировать, например, путем выбора определенного типа и количества растворителя) и продолжительности высвобождения, а также желаемого терапевтического уровня, активности специфического агента и скорости выведения конкретного выбранного активного агента. Обычно количество от 1 до 500 мг на дозу подходит для обеспечения терапевтического уровня на протяжении периода продолжительностью от 5 до 90 дней. В предпочтительном варианте указанное количество составляет продолжительностью от 1 до 300 мг. В случае гранисетрона указанный уровень составляет, как правило, приблизительно 10-180 мг (например, для периода продолжительностью от 3 до 60 дней). В предпочтительном варианте количество гранисетрона составляет приблизительно 0,2-3 мг в сутки между инъекциями для депо-, предназначенных для высвобождения на протяжении периода от 30 дней до 1 года, предпочтительно - от 3 до 6 месяцев. Очевидно, что стабильность активного агента и влияние на скорость высвобождения обуславливают то, что связь между нагрузкой и продолжительностью может быть нелинейной. Депо-состав для введения каждые 30 дней может содержать, например, от 2 до 30 мг; или депо-состав для введения каждые 90 дней может содержать от 6 до 90 мг активного агента.

Соматостатины (ингибирующие выделение гормона роста факторы, SST) представляют собой природные пептидные гормоны, широко распространенные у животных, функционирующие в качестве нейротрансмиттеров в центральной нервной системе, и оказывающие разнообразные паракринные/аутокринные регуляторные эффекты на ряд тканей. У высших видов известны два биологически активных продукта, SST-14 и SST-28, родственное SST-14 соединение с удлинением на N-конце.

SST-14 представляет собой циклический пептидный гормон длиной 14 остатков, имеющий последовательность Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys, при этом два остатка цистеина

соединены дисульфидным мостиком с образованием бета-изгиба типа II в ключевой связывающей последовательности Phe-Trp-Lys-Thr. Биологическое время полужизни природного SST-14 крайне невелико (1-3 минуты), и, таким образом, сам по себе он не является эффективным терапевтическим средством для включения в современные составы, однако становится доступным все возрастающее число агонистов рецепторов соматостатина, отличающихся более высокой активностью и/или более длительным периодом выведения *in vivo*.

Агонисты рецепторов соматостатина (APC), такие как SST-14, SST-28, октреотид, ланреотид, вапреотид, пасиреотид (SOM230) и родственные пептиды, используют или назначают при лечении различных состояний, как правило, для введения на протяжении продолжительного периода времени. APC составляют предпочтительную группу активных агентов для применения в настоящем изобретении.

Октреотид, например, представляет собой синтетический октапептид с последовательностью D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ола (дисульфидный мостик 2-7); как правило, его вводят в виде ацетатной соли. Указанное производное SST-14 сохраняет ключевой β -изгиб Phe-(D)Trp-Lys-Thr, необходимый для SST-подобной активности *in vivo*, однако, в отличие от природного гормона, период его полувыведения в конечной фазе составляет приблизительно 1,7 ч. Октреотид применяют в том числе для лечения таких состояний, как карциноидные опухоли и акромегалия; как правило, его вводят на протяжении продолжительного периода времени, в течение нескольких недель, или, чаще, многих месяцев или лет. Агонисты рецепторов соматостатина представляют особенный интерес в отношении лечения разнообразных типов раковых заболеваний, поскольку, как обнаружено, рецепторы соматостатина (SSTR) экспрессируются широким спектром опухолей. Существует пять известных типов SSTR (SSTR1-SSTR5), демонстрирующих одинаково высокое сродство к SST-14. Наиболее хорошо изученные агонисты рецепторов соматостатина, в том числе октреотид, демонстрируют высокую селективность в отношении SSTR2 и SSTR5; соответственно октреотид представляет особенный интерес в отношении лечения опухолей, экспрессирующих рецепторы указанных типов. Наиболее распространенный "простой" состав с октреотидом представлен сандостатином (RTM) от Novartis. Он представляет собой водный раствор для подкожных (п/к) инъекций, и пиковая концентрация, составляющая 5,2 нг/мл, при дозе 100 мкг достигается через 0,4 ч после инъекции. Продолжительность действия может составлять до 12 ч, однако подкожное введение обычно осуществляют каждые 8 ч. Очевидно, что подкожные инъекции 3 раза в сутки ежедневно на протяжении периода, составляющего месяцы или годы, не является оптимальным режимом дозирования.

Пасиреотид представляет собой мультирецепторный аналог соматостатина с высокой аффинностью в отношении рецепторов соматостатина подтипов sstr1, 2, 3 иsstr5, который был разработан для лечения нейроэндокринных заболеваний. В настоящее время разрабатываются два препарата пасиреотида: препарат для немедленного высвобождения для подкожных (п/к) инъекций и препарат для медленного высвобождения (LAR).

Изначально пасиреотид был разработан Novartis Pharma для лечения болезни/синдрома Кушинга и акромегалии, однако он потенциально применим для лечения некоторых состояний, при которых показано применение аналогов соматостатина, таких как октреотид, в том числе карциноидных опухолей. После введения однократной подкожной дозы пасиреотида уровни в плазме у человека, как правило, быстро достигают пиковых значений, приблизительно через 15 мин - 1 ч после дозирования, при начальном времени полужизни, составляющем 2-3 ч после указанного пика. Хотя поздние фазы снижения концентрации отличаются более продолжительным периодом полувыведения, ясно, что значение отношения C_{max}/C_{ave} при такой доставке будет достаточно высоким.

Пасиреотид LAR представляет собой препарат пасиреотида длительного действия, предназначенный для решения описанных выше проблем. Однако указанный состав представляет собой систему на основе полимерных микрочастиц, отличающуюся свойственными таким системам ограничениями, известными в данной области техники и описанными выше в настоящем документе. Карциноидные опухоли представляют собой опухоли желудочно-кишечного тракта, возникающие из специализированных клеток, выполняющих паракринные функции (APUD-клетки). Первичная опухоль обычно локализована в аппендиксе, и является клинически доброкачественной. Вторичные метастатические карциноидные опухоли ЖКТ секретируют избыточные количества вазоактивных веществ, в том числе серотонин, брадикинин, гистамин, простагландины и полипептидные гормоны. Клиническим результатом является карциноидный синдром (синдром, включающий эпизодическое покраснение кожи, цианоз, колики в животе и диарею у пациента с заболеванием клапанов сердца и, реже, астмой и артропатией). Указанные опухоли могут развиваться в любой области желудочно-кишечного тракта (и в легких), при этом приблизительно в 90% случаев они развиваются в аппендиксе. Остальные развиваются в подвздошной кишке, желудке, толстой кишке или прямой кишке. В настоящее время лечение карциноидного синдрома начинают с в/в болюсной инъекции с последующим в/в вливанием. После достижения достаточного эффекта в отношении симптомов начинают лечение депо-препаратом октреотида, заключенного в микросферы из сополимера молочной и гликолевой кислот (ПЛГК). Однако в течение первых двух недель или более после инъекции депо-препарата рекомендованы ежедневные п/к инъекции октреотида для компенсации медленного высвобождения из ПЛГК-сфер. Некоторые препараты-предшественники согласно настояще-

му изобретению содержат соли одного или более агонистов рецептора соматостатина (которые являются предпочтительными примерами пептидных активных веществ, которые, в свою очередь, называются в настоящем документе "активными агентами"). Поскольку SST-14 является пептидным гормоном, обычно агонисты рецепторов соматостатина являются пептидами, в частности, состоящими из 14 или меньшего количества аминокислот. В предпочтительном варианте такие пептиды будут иметь структуру с ограниченной конформационной свободой, например, в результате того, что они являются циклическими и/или из-за присутствия по меньшей мере одной внутримолекулярной поперечной связи. Хорошо подходят амидные, сложноэфирные и особенно дисульфидные поперечные связи. Предпочтительные пептиды с ограниченной конформационной свободой будут содержать изгиб типа 2β . Такой изгиб присутствует в ключевом сайте соматостатина. Пептиды могут содержать только аминокислоты, выбранные из 20 генетически кодируемых α -аминокислот, или в более предпочтительном варианте могут содержать их изомеры и другие природные и не природные аминокислоты, (обычно α , β или γ , L- или D-аминокислоты), а также их аналоги и производные. Термин "агонист рецептора соматостатина" в настоящем документе может также необязательно охватывать SST-14 и/или SST-28, поскольку эти соединения представляют собой функциональные активные агенты при включении их в форме солей в высокоэффективные препараты согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе.

Производные аминокислот и аминокислоты, которые обычно не используются для синтеза белков, особенно предпочтительны для концов пептидов; концевые аминогруппа или карбоксилатная группа могут быть заменены или замещены любой другой функциональной группой, такой как гидроксигруппа, алкокси-группа, сложноэфирная группа, амидная группа, тиогруппа, аминогруппа, алкиламино, ди- или триалкиламино, алкил (в настоящем тексте под этим термином понимают C_1 - C_{18} алкил, предпочтительно C_1 - C_8 алкил, например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-, сек- или трет-бутил и т.д.), арил (например, фенил, бензил, нафтил и т.д.) или другие функциональные группы предпочтительно по меньшей мере с одним гетероатомом и предпочтительно содержащие всего не более 10 атомов, более предпочтительно не более 6.

Особенно предпочтительные агонисты рецепторов соматостатина представляют собой пептиды с ограниченной конформационной свободой, содержащие от 6 до 10 α -аминокислоты, конкретные примеры которых включают октреотид, ланреотид и его циклическое производное по последовательности, где оба они содержат внутримолекулярную поперечную дисульфидную связь Cys-Cys, пасиреотид и вапреотид. Особенно предпочтительны октреотид и пасиреотид.

Агонисты рецептора соматостатина, если они присутствуют, обычно будут включены в препарат в количестве от 0,1 до 10% в расчете на общую массу препарата. Обычные значения будут составлять от 0,5 до 9%, предпочтительно от 1 до 8% и более предпочтительно от 1 до 7%. Особенно предпочтительным является содержание агониста рецептора соматостатина, составляющее 2-5%.

Дозы агониста рецептора соматостатина, подходящие для включения в препарат и соответственно применяемый объем препарата будут зависеть от скорости высвобождения (которую регулируют, например, за счет подбора типа и количества применяемого растворителя) и продолжительности высвобождения, а также желаемого терапевтического уровня, активности и скорости клиренса конкретного выбранного активного агента. Обычно количество, составляющее от 1 до 500 мг на дозу, может обеспечить терапевтический уровень на период продолжительностью от 7 до 90 дней. В предпочтительном варианте оно будет составлять от 5 до 300 мг. В случае октреотида уровень обычно будет составлять приблизительно от 10 до 180 мг (например, в течение от 30 до 90 дней). В предпочтительном варианте количество октреотида будет приблизительно составлять от 0,2 до 3 мг в день между инъекциями. Соответственно депо, вводимое каждые 30 дней, содержало бы от 6 до 90 мг, а депо, вводимое с интервалом в 90 дней, содержало бы от 18 до 270 мг октреотида.

В случае пасиреотида дозировка будет обычно составлять от 0,05 до 40 мг за неделю действия депо, предпочтительно от 0,1 до 20 мг за неделю (например, от 1 до 5 мг в неделю) в течение периода продолжительностью от 1 до 24 недель, предпочтительно от 2 до 16 (например, 3, 4, 8, 10 или 12) недель. В альтернативном варианте реализации может быть изготовлен указанный препарат-предшественник для еженедельного введения (например, каждые 7 ± 1 день), общая доза от 0,05 до 250 мг пасиреотида на дозу обычно сможет обеспечивать терапевтический уровень в течение периода продолжительностью от 7 до 168 дней. В предпочтительном варианте она будет составлять от 0,1 до 200 мг, например от 0,2 до 150 мг, от 0,1 до 100 мг, от 20 до 160 мг и т.д. Очевидно, что стабильность активного агента и влияние на скорость высвобождения обуславливают то, что связь между нагрузкой и продолжительностью может быть нелинейной. Например, депо, вводимое каждые 30 дней, может содержать, например, от 0,2 до 20 мг пасиреотида или депо на 90 дней может содержать от 30 до 60 мг пасиреотида.

В тех случаях, когда в препаратах согласно настоящему изобретению применяют соль пептидного активного агента, например SRA (антагониста рецептора соматостатина), эта соль должна быть биологически переносимой. Подходящие соли включают ацетат, памоат или хлорид. Наиболее предпочтительной является хлоридная соль.

Количество биологически активного агента для включения в препараты-предшественники согласно настоящему изобретению будет зависеть от функциональной дозы и периода, в течение которого депо-

композиция, образованная после введения, должна обеспечивать стабильное (продолжительное) высвобождение. Обычно доза конкретного агента, включаемая в препарат, будет примерно равна эквиваленту обычной ежедневной дозы, умноженной на количество дней, в течение которых препарат должен обеспечивать высвобождение. Очевидно, это количество нужно будет корректировать с учетом нежелательных эффектов высокой дозы в начале лечения, которая обычно будет представлять собой максимальную применяемую дозу. Точное количество, подходящее для каждого случая, легко можно будет определить в соответствующих экспериментах.

В предпочтительном варианте, в случае присутствия, указанный препарат-предшественник согласно настоящему изобретению будет содержать 0,1-10 мас.% указанного активного агента в расчете на массу компонентов i)+ii)+iii).

В предпочтительном варианте активный агент в тех случаях, когда он присутствует, выбран из интерферонов, агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона бусерелина, деслорелина, гозерелина, лейпропелина/лейпролида, наферелина и трипторелина, антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона, например цетрореликса, ганиреликса, абареликса, дегареликса, глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) и его аналогов, например GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-36) амида, лираглутида, экзенатида и ликсисенатида (AVE0010), агонистов глюкагон-подобного пептида 2 (GLP-2) и их аналогов, например GLP-2 и эсиглутида (ZP1846), ингибиторов DPPIV, соматостатинов SST-14 и SST-28 и агонистов рецептора соматостатина (SSTR), например октреотида, ланреотида, вапреотида, пасиреотида.

Другие пептиды, подходящие для настоящего изобретения, включают ангиопептин, ангиотензин I, II, III, антилейкинат, противовоспалительный пептид 2, апротинин, брадикинин, бомбезин, кальцитонин, кальцитриол, холецистокинин (ССК, ХЦК), колониестимулирующий фактор, кортикотропин-рилизинг-фактор, С-пептид, DDAVP (1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин), тетрапептид, являющийся производным дерморфина (TAPS), динорфин, эндорфины, эндостатин, эндотелин, эндотелин-1, энкефалины, эпидермальный фактор роста, эритропоэтин, фактор роста фибробластов, фолликулостимулирующий гормон, фоллистатин, фоллитропин, галанин, галанин-подобный пептид, галектин-1, гастрин, гастрин-рилизинг пептид, грелин, нейротрофический фактор глии, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гормон роста, рилизинг-фактор гормона роста, фактор роста гепатоцитов, инсулин, инсулиноподобный фактор роста I и I, интерфероны, интерлейкины, лептин, ингибирующий лейкоз фактор, меланокортин 1, 2, 3, 4, гормон метастазин, стимулирующий меланоциты, белок-1 хемотаксиса меланоциты (MCP-1), морфицептин, NEP1-40, нейропептид Y, нейропептид W, орексин-A и орексин-B, окситоцин p21-Cip1/WAF-1, слитый белок TAT, паратиреоидный гормон, фактор роста пигментированного эпителия (PEDF), пептид, пептид, область миграции проренина, пептид YY (3-36), фактор активации тромбоцитов, тромбоцитарный фактор роста, декапептид проренина, протегрин-1, PR39, пролактин, релаксин, секретин, субстанция P, фактор некроза опухолей, урокортин, фактор роста эндотелия сосудов, вазоактивный интестинальный полипептид), вазопрессин.

В наиболее предпочтительном варианте активный агент представляет собой по меньшей мере один агент, выбранный из буренорфина, октреотида, пасиреотида, лейпролида и гозерелина. Например, по меньшей мере один агент, выбранный из буренорфина, лейпролида и гозерелина.

В одном варианте реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, активный агент исключает агонисты рецепторов соматостатина, другими словами, активный агент не содержит ни одного агониста рецептора соматостатина.

В другом варианте реализации активный агент в тех случаях, когда он присутствует, может не содержать некоторые конкретные агонисты рецепторов соматостатина, именно пасиреотид, октреотид и/или их соли и смеси. В этом варианте реализации активный агент может включать агонисты рецепторов соматостатина, за исключением пасиреотида, октреотида и/или их солей и смесей.

Если биологически активный агент присутствует, то в предпочтительном варианте этот компонент не имеет эффекта отвердителя жидких кристаллов, т.е. биологически активный агент не вносит вклад в степень кривизны липидной мембраны.

В одном аспекте настоящего изобретения препараты-предшественники согласно настоящему изобретению могут не содержать непептидных активных агентов, поскольку непептидные активные агенты с большей вероятностью будут вступать в сильные взаимодействия с липидом и соответственно вносить вклад в степень кривизны липидной мембраны.

В наиболее предпочтительном аспекте препараты-предшественники согласно настоящему изобретению могут включать пептидный активный агент. В другом варианте реализации и пептидные, и непептидные активные агенты исключены из препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению.

Термин "отвердитель жидких кристаллов" в настоящем документе охватывает все варианты этого термина, описанные в публикации WO2013/032207 A1. В частности, термин "отвердитель жидких кристаллов" относится к любому компоненту, не содержащему ионогенных групп, содержащему гидрофобный фрагмент, содержащий от 15 до 40 атомов углерода, и содержащему триацильную группу или карбоциклическую структуру. Тем не менее, в предпочтительном варианте триацильные сложные эфиры

сорбитана и жирных кислот исключаются из определения "отвердителя жидких кристаллов". Такие триацильные сложные эфиры обычно будут присутствовать, по меньшей мере, в небольшом количестве в компоненте i) и соответственно они не являются добавленным отвердителем жидких кристаллов. Ионогенные группы включают карбоксильные группы или аминогруппы. Гидроксильные группы не считаются ионогенными группами в контексте настоящего изобретения.

Понятно, что определение "отвердителя жидких кристаллов" может охватывать соединения, которые также попадают в объем компонентов i) или ii), т.е. сложные эфиры производного сахара, такие как сложные эфиры сорбитана или фосфолипиды. Для целей настоящего изобретения обязательным требованием является то, что отвердитель жидких кристаллов также должен не относиться к категориям сложных эфиров сахаров или производных сахаров или фосфолипидов. Соответственно никакие сложные эфиры сахаров или производных сахаров не рассматриваются как отвердители жидких кристаллов.

В одном из предпочтительных вариантов реализации ретинилпальмитат, бензилбензоат, убихинон, токоферолы и холестерин или их производные рассматриваются в качестве отвердителей жидких кристаллов, и соответственно они исключены из препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению. Термин "исключать" имеет значение, объясненное ранее, и применимо во всех случаях, допускаемых контекстом, в частности применительно к "отвердителям кристаллов". В одном из вариантов реализации, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, уровни ретинилпальмитата, бензилбензоата, убихинона, токоферолов, холестерина или их производных в указанном препарате-предшественнике ниже 1000 ppm по массе в расчете на всю композицию. В предпочтительном варианте эти компоненты присутствуют в количестве ниже 500 ppm, более предпочтительно ниже 300 ppm, еще более предпочтительно ниже 100 ppm. В одном варианте реализации такие компоненты могут быть полностью исключены, т.е. их количество будет ниже предела детектирования.

Триглицериды также могут быть исключены из препаратов-предшественников согласно настоящему изобретению. Это, однако, не распространяется на триглицериды, содержащие дегидратированную циклическую головную группу, описанные ранее, поскольку они могут присутствовать в компоненте i). Соответственно препараты-предшественники могут не содержать триглицериды, содержащие полярные головные группы, которые не являются одним или более сахарами или производными сахаров. Такие препараты могут, например, не содержать триглицеридов, которые не являются триглицеридами сорбитана. "Не содержат" (из них исключены) в этом контексте употребляется в соответствии с приведенным выше определением. В другом варианте реализации из препаратов согласно настоящему изобретению могут быть исключены биологически активные агенты, обладающие активностью отвердителей кристаллов.

В альтернативном аспекте препарат-предшественник согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать пептидный биологически активный агент. Тем не менее, следует понимать, что в контексте настоящего документа пептидные биологически активные агенты не являются "отвердителями жидких кристаллов".

В одном из наиболее предпочтительных вариантов реализации композиции по существу из состоит из по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана (или их смеси), по меньшей мере одного фосфолипиды, спиртового растворителя, необязательно полярного растворителя и необязательно пептидного биологического агента. Они могут присутствовать в соотношениях и предпочтительные соотношения указаны в настоящем документе. Понятно, что также могут присутствовать такие компоненты, как антиоксиданты, консерванты и т.д.

Введение.

Как было казано выше, указанный препарат-предшественник согласно настоящему изобретению можно вводить, а способы согласно настоящему изобретению можно применять с использованием пути, подходящего для состояния, которое лечат и применяемого биологически активного агента. Термин "парентеральный" в настоящем документе используется в своем устоявшемся значении "через кожу", а не применительно ко всем путям, кроме перорального. Соответственно "парентеральный" означает, в первую очередь, путем инъекции, инфузии или с использованием аналогичных методик (таких как безыгольные инъекции). Соответственно термин "непарентеральный" охватывает пути введения, отличные от введения через кожу. Соответственно парентеральное депо будет образовываться в результате парентерального (например, инъекционного, такого как подкожная или внутримышечная инъекция) введения.

В одном варианте реализации препараты-предшественники согласно настоящему изобретению обычно будут вводить парентерально. Такое введение обычно не осуществляют внутрисосудистым путем, а предпочтительно используют подкожное внутрисосудистое или внутримышечное введение. Обычно введение будут осуществлять путем инъекции, причем этот термин используется в настоящем документе для обозначения любого способа, при котором препарат проходит через кожу, например, с использованием иглы, катетера или безыгольного инъекционного устройства.

В случае парентеральных (в частности, подкожных (s.c, п.к)) депо-предшественников, предпочтительными активными агентами являются агенты, подходящие для системного введения, включая следующие: антибактериальные препараты (включая амикацин, моноциклин и доксициклин), местные и системные анальгетики (включая трамадол, фентанил, морфин, гидроморфон, буренорфин, метадон, ок-

сикодон, кодеин, аспирин, ацетаминофен), иммунодепрессанты (например, талидомид, леналидомид, сиролимус, дефоролимус, эверолимус, темсиролимус, умиролимус, зотаролимус), НСПВП (такие как ибупрофен, напроксен, кетопрофен, диклофенак, сулиндак, индометазин, толметин, салициловые кислоты, такие как салициламид, дифлунизал), ингибиторы Cox1 или Cox2 (такие, как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб), применяемые при онкологических и эндокринных заболеваниях агенты (в том числе октреотид, ланреотид, бусерелин, лупрорелин, гoserелин, трипторелин, аворелин, деслорелин, абареликс, дегареликс, фулвестрант, интерферон-альфа, интерферон бета, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа, бета, дельта, цитарабин, доцетаксел и паклитаксел), противорвотные (такие как гарнисетрон, ондансетрон, палонсетрон, апрепитант, фосапрепитант, нетупитант, дексаметазон, особенно антагонисты 5HT₃ или антагонисты 5HT₃ второго поколения, предпочтительно выбранные из ондансетрона, трописетрона, гарнисетрона, доласетрона, палонсетрона, алосетрона, цилансетрона и/или рамосетрона или их смеси), антипсихотические средства (такие как бромперидол, рисперидон, оланзапин, илоперидон, палиперидон, пипотиазин и зуклопентиксол), противовирусные средства, противоконвульсивные средства (например, тиагабин, топирамат или габапентин) или никотин, гормоны (такие как тестостерон, тестостерон ципионат и тестостерон ундеканат, медроксипрогестерон, эстрадиол) гормоны роста (такие как человеческий гормон роста) и факторы роста (такой как колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов), противодиабетические средства (такие как GLP 1(7-36) амид, GLP-1(7-37), лираглутид, экзенатид, ликсисенатид и глюкагон), ингибиторы рецептора ацетилхолинэстеразы (такие как неостигмин, физостигмин и ривастигмин) и прамипексол.

Структуры фаз.

Препараты-предшественники согласно настоящему изобретению обеспечивают неламеллярные жидкокристаллические депо-композиции при контакте с водными жидкостями, в частности *in vivo*, и при контакте с поверхностями тела. В одном из предпочтительных вариантов реализации жидкокристаллические фазы согласно настоящему изобретению образуются *in situ*.

В настоящем тексте термин "неламеллярная" применяется для обозначения нормальной или обратной жидкокристаллической фазы (такой как кубическая или гексагональная фаза) или фазы L₃, или любой их комбинации. Термин "жидкокристаллический" относится ко всем гексагональным, всем кубическим жидкокристаллическим фазам и/или всем их смесям. "Гексагональная" в настоящем документе обозначает "нормальную" или "обратную" гексагональную фазу (в предпочтительном варианте - обратную), и "кубическая" относится к любой кубической жидкокристаллической фазе, предпочтительно обратной.

В предпочтительном варианте в указанном препарате-предшественнике согласно настоящему изобретению структура жидкокристаллической фазы, образующаяся при контакте с водной жидкостью, представляет собой структуру обратной гексагональной фазы (H₂) и/или структуру обратной кубической фазы (I₂) или их смесь или промежуточные формы. Под промежуточными формами мы понимаем фазы со средней кривизной между средними характеристиками кривизны фаз H₂ и I₂ соответственно, которые располагаются на фазовой диаграмме между этими двумя фазами в случае, если обе они присутствуют. В предпочтительном варианте структура жидкокристаллической фазы выбрана из H₂, I₂ или их смеси.

Важно понимать, что препараты-предшественники (предшественники препаратов) согласно настоящему изобретению имеют низкую вязкость. В результате эти препараты-предшественники не могут находиться в несколько-либо объемной жидкокристаллической фазе, так как все жидкокристаллические фазы обладают значительно более высокой вязкостью, чем вязкость, допускающая введение посредством шприца или аналогичного устройства. Соответственно препараты-предшественники согласно настоящему изобретению будут находиться в нежидкокристаллическом состоянии, таком как молекулярный раствор, фаза L₂ или L², в частности раствор или L₂. Фаза L₂ в настоящем документе предпочтительно представляет собой "набухшую" фазу L₂, содержащую более 10 мас.% растворителя - компонента iii), обладающего эффектом снижения вязкости. Это отличает ее от "концентрированной" или "ненабухшей" фазы L₂, не содержащей растворитель или содержащей меньшее количество растворителя или растворитель (или смесь), который не обеспечивает снижение вязкости, характерное для кислородсодержащих, имеющих низкую вязкость растворителей, указанных в настоящем документе.

При введении препараты-предшественники согласно настоящему изобретению претерпевают переход фазовой структуры от имеющей низкую вязкость смеси к имеющей высокую вязкость (обычно обладающей тканевой адгезивностью) депо-композиции. Обычно это будет переход от молекулярной смеси/раствора, набухшей фазы L₂ и/или L₃ к одной или более имеющих высокую вязкость жидкокристаллических фаз, таких как нормальная или обратная гексагональная или кубическая жидкокристаллическая фаза, или к их смеси. Как указано выше, после введения также могут иметь место дальнейшие фазовые переходы. Очевидно, что полный фазовый переход не является необходимым для реализации изобретения, но, по меньшей мере, поверхностный слой введенной смеси будет образовывать жидкокристаллическую структуру. Обычно этот переход будет быстрым, по меньшей мере, для поверхностного участка введенного препарата (эта часть непосредственно контактирует с воздухом, поверхностями тела и/или физиологическими жидкостями). В наиболее предпочтительном варианте это будет происходить в течение нескольких секунд или минут (например, до 30 мин, предпочтительно до 10 мин, более предпочтительно 5 мин или менее). У остальной части композиции фазовый переход в жидкокристаллическую фа-

зу может происходить медленнее в результате диффузии и/или по мере диспергирования поверхностного участка.

Соответственно в одном предпочтительном варианте реализации настоящее изобретение обеспечивает препарат-предшественник, описанный в настоящем документе, по меньшей мере часть которого образует гексагональную жидкокристаллическую фазу при контакте с водной жидкостью. Образованная таким образом гексагональная фаза может постепенно диспергироваться, высвобождая активный агент, или может впоследствии превращаться в кубическую жидкокристаллическую фазу, которая, в свою очередь, затем постепенно диспергируется. Считается, что гексагональная фаза будет обеспечивать более быстрое высвобождение активного агента, в частности гидрофобного активного агента, чем кубическая фазовая структура, особенно фаза I_2 и L_2 . Соответственно в тех случаях, когда гексагональная фаза образуется раньше, чем кубическая фаза, это будет приводить к первоначальному высвобождению активного агента и быстро доводить концентрацию до эффективного уровня с последующим постепенным высвобождением "поддерживающей дозы" по мере разрушения кубической фазы. Это позволит контролировать профиль высвобождения.

Без привязки к теории считается, что при контакте (например, с физиологическими жидкостями) препараты-предшественники согласно настоящему изобретению теряют некоторое количество или весь органический растворитель, включенный в них (например, путем диффузии и/или испарения), и поглощают водную жидкость из окружающей среды тела (например, из влажного воздуха вблизи тела или из *in vivo* окружения), в результате чего по меньшей мере часть данного препарата образует неламеллярную, в частности жидкокристаллическую фазовую структуру. В большинстве случаев эти неламеллярные структуры имеют высокую вязкость и являются легкорастворимыми или диспергируемыми в *in vivo* окружении, а также являются биоадгезивными и, таким образом, не являются легкосмываемыми или легковымываемыми. Кроме того, поскольку неламеллярная структура содержит большие полярные, неполярные и пограничные области, она высоко эффективна в солюбилизации и стабилизации многих типов активных агентов и в их защите от механизмов разрушения. По мере того как депо-композиция, образующаяся из препарата-предшественника, постепенно разрушается в течение периода, продолжительность которого измеряется днями, неделями или месяцами, активный агент постепенно высвобождается и/или диффундирует из композиции. Поскольку окружение в депо-композиции является относительно защищенным, препараты-предшественники согласно изобретению очень хорошо подходят для активных агентов с относительно низким биологическим периодом полужизни (см. выше).

Чертежи

На фиг. 1 показана зависимость вязкости от доли фосфолипида по отношению к общему содержанию липидов.

На фиг. 2 показаны результаты синхротронных измерений малоугловой рентгеновской дифракции (SAXD), иллюстрирующие жидкокристаллическую структуру смесей SPC/Span®80.

На фиг. 3 показаны результаты синхротронных измерений малоугловой рентгеновской дифракции (SAXD), иллюстрирующие жидкокристаллическую структуру смесей DOPC/Span®80.

На фиг. 4 показаны результаты синхротронных измерений малоугловой рентгеновской дифракции (SAXD), иллюстрирующие жидкокристаллическую структуру смесей DOPE/Span®80.

На фиг. 5 показаны рентгеновские дифрактограммы для полностью гидратированных смесей SPC/Span®80/VitEAc.

На фиг. 6 показано *in vitro* высвобождение ацетата лейпролида из SPC/Span®80 и препаратов сравнения SPC/Span®80/VitEAc и SPC/GDO, содержащих 2,1 мас.% лейпролида.

На фиг. 7 показано *in vitro* высвобождение октреотида из SPC/Span®80 и препаратов сравнения SPC/Span®80/VitEAc и SPC/GDO, содержащих 2,3 мас.% октреотида.

Примеры

Материалы.

Фосфатидилхолин сои (SPC) - Lipoid S100 от Lipoid, Германия,

диолеилфосфатидилхолин (DOPC) - от NOF, Япония,

диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE) - Lipoid PE 18:1/18:1 от Lipoid, Германия,

сорбитана моноолеат (Span®80) - от Sigma-Aldrich, Швеция,

витамин Е ацетат (VitEAc) - от Sigma-Aldrich, Швеция,

глицерин диолеат (GDO) - Cithrol GDO от Croda, Великобритания,

этанол (EtOH) 99.5% (Европейская фармакопея) - от Solveco, Швеция,

лейпролид ацетат (LEU) - от PolyPeptide Labs., США,

октреотида гидрохлорид (ОСТ) - от PolyPeptide Labs., ОСА,

фосфатный буферный раствор (ФБР) таблетки - от Sigma-Aldrich, Швеция,

вода для инъекций (WFI) - от В. Braun, Германия.

Все другие химические вещества имели аналитический класс чистоты.

Пример 1. Жидкие препараты, содержащие фосфатидилхолин сои и Span®80.

Готовили препараты-предшественники, содержащие в разных пропорциях фосфатидилхолин сои (SPC), сорбитана моноолеат (Span®80) и этанол (EtOH) в качестве растворителя. Соответствующие ко-

личества SPC, Span®80 и EtOH (всего 3 г) взвешивали в стеклянных сосудах для инъекций 6R. Затем закрытые сосуды помещали на валковый смеситель при комнатной температуре до полного перемешивания с получением прозрачного гомогенного жидкого раствора (<24 ч). Примеры составов приведены в табл. 2.

Таблица 2

Составы препаратов SPC/Span®80/EtOH

№ препарата	SPC (масс. %)	Span®80 (масс. %)	EtOH (масс. %)	SPC/Span®80 (массовое отношение)
№1	63,00	27,00	10,00	70/30
№2	54,00	36,00	10,00	60/40
№3	49,50	40,50	10,00	55/45
№4	45,00	45,00	10,00	50/50
№5	40,50	49,50	10,00	45/55
№6	36,00	54,00	10,00	40/60
№7	31,50	58,50	10,00	35/65
№8	27,00	63,00	10,00	30/70
№9	22,50	67,50	10,00	25/75
№10	18,00	72,00	10,00	20/80
№11	13,50	76,50	10,00	15/85
№12	9,00	81,00	10,00	10/90

Пример 2. Жидкие препараты, содержащие диолеилфосфатидилхолин и Span®80.

Готовили препараты-предшественники, содержащие в разных пропорциях диолеилфосфатидилхолин (DOPC), сорбитанмоноолеат (Span®80) и этанол (EtOH) в качестве растворителя. Соответствующие количества DOPC, Span®80 и EtOH (всего 3 г) взвешивали в стеклянных сосудах для инъекций 6R. Затем закрытые сосуды помещали на валковый смеситель при комнатной температуре до полного смешивания с получением прозрачного гомогенного жидкого раствора (<24 ч). Примеры составов приведены в табл. 3.

Таблица 3

Составы препаратов DOPC/Span®80/EtOH.

№ препарата	DOPC (масс. %)	Span®80 (масс. %)	EtOH (масс. %)	DOPC/Span®80 (массовое отношение)
№13	54,00	36,00	10,00	60/40
№14	45,00	45,00	10,00	50/50
№15	36,00	54,00	10,00	40/60

Пример 3. Жидкие препараты, содержащие диолеилфосфатидилэтанолламин и Span®80.

Готовили препараты-предшественники, содержащие в разных пропорциях диолеилфосфатидилэтанолламин (DOPE), сорбитана моноолеат (Span®80) и этанол (EtOH) в качестве растворителя. Соответствующие количества DOPE, Span®80 и EtOH (всего 3 г) взвешивали в стеклянных сосудах для инъекций 6R. Затем закрытые сосуды помещали на валковый смеситель при комнатной температуре до полного смешивания с получением прозрачного гомогенного жидкого раствора (<24 ч). Примеры составов приведены в табл. 4.

Таблица 4

Составы препаратов DOPE/Span®80/EtOH

№ препарата	DOPE (масс. %)	Span®80 (масс. %)	EtOH (масс. %)	DOPE/Span®80 (массовое отношение)
№16	54,00	36,00	10,00	60/40
№17	45,00	45,00	10,00	50/50
№18	36,00	54,00	10,00	40/60

Пример 4. Жидкие препараты, содержащие фосфатидилхолин сои, ацетат витамина Е и Span®80.

Для сравнения готовили препараты, содержащие в разных пропорциях фосфатидилхолин сои (SPC), сорбитана моноолеат (Span®80), этанол (EtOH) в качестве растворителя и ацетат витамина Е (VitEAc) в качестве "отвердителя" жидких кристаллов. Соответствующие количества SPC, Span®80, EtOH и VitEAc (всего 3 г) взвешивали в стеклянных сосудах для инъекций 6R. Затем закрытые сосуды помещали на валковый смеситель при комнатной температуре до полного смешивания с получением прозрачного гомогенного жидкого раствора (<24 ч). Примеры составов приведены в табл. 5.

Таблица 5

Составы препаратов SPC/Span®80/VitEAc/EtOH

№ препарата	SPC (масс. %)	Span®80 (масс. %)	VitEAc (масс. %)	EtOH (масс. %)	SPC/(Span®80+VitEAc) (массовое отношение)
№19	63,00	18,00	9,00	10,00	70/30
№20	54,00	27,00	9,00	10,00	60/40
№21	45,00	36,00	9,00	10,00	50/50
№22	36,00	45,00	9,00	10,00	40/60
№23	27,00	54,00	9,00	10,00	30/70

Пример 5. Жидкие препараты, содержащие фосфатидилхолин сои и глицерина диолеат.

Для сравнения готовили препараты, содержащие в разных пропорциях фосфатидилхолин сои (SPC), глицерина диолеат (GDO) и этанол (EtOH) в качестве растворителя. Соответствующие количества SPC, GDO и EtOH (всего 3 г) взвешивали в стеклянных сосудах для инъекций 6R. Затем закрытые сосуды помещали на валковый смеситель при комнатной температуре до полного смешивания с получением прозрачного гомогенного жидкого раствора (<24 ч). Примеры составов приведены в табл. 6.

Таблица 6

Составы препаратов SPC/GDO/EtOH

№ препарата	SPC (масс. %)	GDO (масс. %)	EtOH (масс. %)	SPC/GDO (массовое отношение)
№24	63,00	27,00	10,00	70/30
№25	54,00	36,00	10,00	60/40
№26	49,50	40,50	10,00	55/45
№27	45,00	45,00	10,00	50/50
№28	40,50	49,50	10,00	45/55
№29	36,00	54,00	10,00	40/60
№30	31,50	58,50	10,00	35/65
№31	27,00	63,00	10,00	30/70

Пример 6. Вязкость жидких препаратов, содержащих фосфолипид и Span®80.

Измерения вязкости проводили на препаратах, приготовленных в примерах 1-5. Измерения проводили с использованием вискозиметра с высоким крутящим моментом CAP 2000+ (Brookfield, MA), оборудованном коническим валом CAP01 с удельной скоростью 4000 с⁻¹ (скорость вращения 300 об/мин) при 25°C. 75 мкл лекарственного состава помещали между удерживающей пластиной и коническим валом, выравнивали в течение 10 с и измеряли в течение 15 с.

На фиг. 1 показана зависимость вязкости препаратов от доли фосфолипида по отношению к общему содержанию липидов. Общая тенденция заключается в том, что снижение содержания фосфатидилхолина по отношению к общему содержанию липидов приводит к понижению вязкости препарата. Препараты согласно настоящему изобретению, показанные на фиг. 1, включают SPC/Span®80/EtOH, DOPC/Span®80/EtOH и DOPE/Span®80/EtOH. Вязкость этих препаратов может быть такой же низкой, как у систем сравнения SPC/GDO/EtOH, хотя при использовании системы PC/Span®80 для достижения настолько же низкой вязкости, как в системе PC/GDO, требуется значительно более низкое содержание фосфатидилхолина. На вязкость системы фосфолипид/Span/EtOH не оказывает значительного влияния присутствие VitEAc.

Пример 7. Структуры жидкокристаллической фазы из смесей фосфолипид/ Span®80 в присутствии водной фазы.

200 мг каждого из препаратов из примеров 1-5 впрыскивали в 5 мл раствора ФБР в сосудах для инъекций 10R с использованием одноразовых 1-мл шприцев с замком Люэра и игл калибра 21G. Приготовленные образцы оставляли для уравнивания на 1 неделю для дальнейшего анализа.

Наноструктуры уравновешенных жидкокристаллических фаз изучали с использованием синхротронных измерений малоугловой рентгеновской дифракции (SAXD), которые проводили с использованием канала синхротронного излучения I911-4 в лаборатории MAX-lab (Университет Лунда, Швеция), с использованием 1 М 2D-детектора PILATUS с общим количеством пикселей 981×1043. Образцы помещали между каптоновыми окошками в стальном держателе образцов при расстоянии от образца до детектора, равном 1917 мм. Дифрактограммы снимали при длине волны 0,91 Å и размере луча 0,25×0,25 мм (полная ширина на половине максимального значения) на образце. Использовали откалиброванные по бегенату золота расстояние от образца до детектора и положение детектора. Контроль температуры в пределах 0,1°C обеспечивали с использованием нагревающего термостата с компьютерным контролем Julabo, модели F12-MC (Julabo Labortechnik GmbH, Зеельбах, Германия). Эксперименты проводили последовательно при 25, 37 и 42°C при времени экспозиции 60 с для каждой температуры и временем ожи-

дания 10 мин между уровнями температуры. Полученные ПЗС-изображения интегрировали и исследовали с использованием ПО Fit2D.

Результаты, полученные для различных липидных смесей, собраны на фиг. 2-5. Относительные положения пиков дифракции на фиг. 2 указывают на то, что жидкокристаллическая структура смесей SPC/Span®80 менялась с обратной бинепрерывной кубической фазы (V_2) при низком содержании Span®80 на обратную гексагональную (H_2), а затем на обратную мицеллярную фазу (L_2) при увеличении содержания Span®80. Фиг. 3 демонстрирует, что жидкокристаллическая структура DOPC/Span®80 меняется со смеси обращенной бинепрерывной кубической (V_2) и обратной гексагональной фазы (H_2) при массовых отношениях DOPC/Span®80, равных 60/40 и 50/50, на чистую фазу H_2 при массовом отношении DOPC/Span®80, равном 40/60. Относительные положения пиков дифракции на фиг. 4 указывают на то, что кристаллическая структура DOPE/Span®80 меняется со смеси обратной мицеллярной кубической (I_2 , пространственная группа Fd3m) и обратной гексагональной фазы (H_2) при массовом отношении DOPE/Span®80, равном 60/40, на чистую обратную мицеллярную кубическую фазу (I_2 , пространственная группа Fd3m) при массовых отношениях DOPE/Span®80, равных 50/50 и 40/60.

Для сравнения, на фиг. 5 показаны рентгеновские дифрактограммы полностью гидратированных смесей SPC/Span®80/VitEAc с массовыми соотношениями в диапазоне между 70/20/10 и 30/60/10, как показано на чертеже. Относительные положения пиков дифракции указывают на то, что структура жидкого кристалла меняется с обратных смесей бинепрерывной кубической (V_2) и промежуточной фазы при низком содержании Span®80 на обращенную гексагональную фазу (H_2), а затем на ламеллярную фазу (L_2) при повышении содержания Span®80.

В целом, данные, представленные на фиг. 2-4, демонстрируют общую тенденцию образования неламеллярной фазы в липидных смесях, содержащих фосфолипид и Span®80: при высоком содержании фосфолипида образуются бинепрерывные структуры, которые при увеличении доли Span®80 в смеси сначала трансформируются в обратную гексагональную (или обратную мицеллярную кубическую фазу в случае DOPE), а затем в обратную мицеллярную фазу. При сравнении с фиг. 5 эти данные также показывают, что присутствие 10 мас.% (от общего содержания липидов) "отвердителя" жидких кристаллов (VitEAc) не оказывает влияния на тип неламеллярных кристаллических структур или на наблюдаемую последовательность фазовых превращений, наблюдаемую в отсутствие VitEAc.

Пример 8. Высвобождение ацетата лейпролида *in vitro* из смесей фосфолипид/Span®80 в присутствии водной фазы.

К 0,95 г каждого из препаратов №№ 4, 6, 21, 22, 27 и 29 добавляли 29 мг ДМСО и 21 мг ацетата лейпролида (LEU), получая общее количество LEU, равное 2,1 мас.% (или 2,0 мас.% после корректировки на содержание и чистоту пептида). Обозначения приготовленных образцов (L1-L6) приведены в табл. 7.

Таблица 7
Композиции LEU, содержащие препараты для экспериментов по высвобождению *in vitro*

№ образца	Препарат (г)	LEU (г)	ДМСО (г)	массовое соотношение липидов (мас. %)
L1	0,95	0,021	0,029	SPC/Span®80 = 50/50
L2	0,95	0,021	0,029	SPC/Span®80 = 40/60
L3	0,95	0,021	0,029	SPC/Span®80/VitEAc = 50/40/10
L4	0,95	0,021	0,029	SPC/Span®80/VitEAc = 40/50/10
L5	0,95	0,021	0,029	SPC/GDO = 50/50
L6	0,95	0,021	0,029	SPC/GDO = 40/60

5-мл раствор ФБР добавляли в склянки для инъекций (6R), после чего медленно добавляли (с помощью одноразового 1 мл шприца с винтовым соединением Люэра и иглой 18G) приблизительно 100 мг/склянку каждого образца (L1-L6), содержащего LEU (3 репликата/препарат). Склянки запечатывали и помещали на вибростол (150 об/мин) при 37°C. Брали образцы из каждого сосуда (200 мкл/образец) через 24, 48 ч и 14 дней инкубации и переносили аликвоты в полипропиленовые микрососуды для ВЭЖХ.

Определение LEU в образцах, взятых в экспериментах по высвобождению *in vitro*, осуществляли методом ВЭЖХ-УФ с использованием калибровочных стандартов LEU в ФБР, приготовленных в диапазоне концентраций 0,2-100 мкг/мл (который приблизительно покрывает диапазон высвобождения 0,05-25% максимального теоретического количества высвобождаемого пептида). Использовали следующие условия ВЭЖХ-УФ: аналитическая колонка: ACE Excel 2 C18, 20×2,1 мм; температура колонки: 50°C; подвижная фаза А (ПФ А): 0,1% трифторуксусная кислота (ТФА, ТФУК) в воде; подвижная фаза В (ПФ В): 0,1% ТФУК в смеси ацетонитрил: метанол: вода (90:5:5 об./об.); скорость потока: 0,6 мл/мин; градиент: t₀,0: 10% ПФ В; t₀,2: 10% ПФ В; t₄,2: 100% ПФ В; t₄,7: 100% ПФ В; t₅,0: 10% ПФ В; t₆,5: 10% ПФ В; вводимый объем: 10 мкл; длина волны для детектирования: 220 нм.

На фиг. 6 показано *in vitro* высвобождение LEU из SPC/Span®80 и препаратов сравнения SPC/Span®80/VitEAc и SPC/GDO, содержащих 2,1 мас.% LEU. Эти данные ясно демонстрируют значи-

тельное снижение взрывного высвобождения через 1 и 2 дня при сдвиге массового соотношения в SPC/Span®80 с 50/50 (L1) до 40/60 (L2), что может быть обусловлено тем, что в последнем случае имеет место другая неламинарная наноструктура (фаза H₂). Через 14 дней еще можно наблюдать очевидную разницу в высвобождаемом количестве LEU препаратами. Важно, что добавление "отвердителя" жидких кристаллов VitEAc (образцы L3 и L4) не замедляло высвобождение LEU. Через 14 дней количество LEU, высвобождаемое из образцов L3 и L4, было практически таким же, как в случае препарата SPC/Span®80, приготовленного с соотношением липидов 40/60 (L2). Препараты сравнения SPC/GDO (L5, L6) продемонстрировали самое медленное высвобождение LEU *in vitro*, и сначала, и до 14 дня.

Пример 9. *In vitro* высвобождение октреотида гидрохлорида из смесей фосфолипид/Span®80 в присутствии водной фазы.

К 0,977 г каждого из препаратов №№ 4, 6, 21, 22, 27 и 29 добавляли 23 мг октреотида гидрохлорида (ОСТ) с получением общего количества ОСТ, равного 2,3 мас.% (или 2,0 мас.% после корректировки на содержание и чистоту пептида). Обозначения приготовленных образцов (O1-O6) приведены в табл. 8.

Таблица 8

Композиции ОСТ, содержащие препараты для экспериментов по высвобождению *in vitro*

№ образца	Препарат (г)	ОСТ (г)	массовое соотношение липидов (масс. %)
O1	0,977	0,023	SPC/Span®80 = 50/50
O2	0,977	0,023	SPC/Span®80 = 40/60
O3	0,977	0,023	SPC/Span®80/VitEAc = 50/40/10
O4	0,977	0,023	SPC/Span®80/VitEAc = 40/50/10
O5	0,977	0,023	SPC/GDO = 50/50
O6	0,977	0,023	SPC/GDO = 40/60

Далее провели эксперименты по высвобождению *in vitro* в соответствии с процедурой, описанной в примере 8 (тот же ВЭЖХ-анализ, но с использованием калибровочные стандарты ОСТ в ФБР).

На фиг. 7 показано *in vitro* высвобождение ОСТ из SPC/Span®80 и препаратов сравнения SPC/Span®80/VitEAc и SPC/GDO, содержащих 2,3 мас.% ОСТ. В целом, полученные данные очень близки к приведенным в примере 8. В этом случае также наблюдается значительное снижение взрывного высвобождения через 1 и 2 дня при сдвиге соотношения SPC/Span®80 с 50/50 (O1) до 40/60 (O2), что может быть обусловлено тем, что в последнем случае имеет место другая неламинарная наноструктура (фаза H₂). Через 14 дней еще можно наблюдать очевидную разницу в высвобождаемом количестве ОСТ между препаратами. Важно, что добавление "отвердителя" жидких кристаллов VitEAc (образцы O3 и O4) не приводило к значительным изменениям профиля высвобождения ОСТ. Через 14 дней количество ОСТ, высвобождаемое из образцов O3 и O4 было практически равным или превышало количество, высвобождаемое препаратом SPC/Span®80, приготовленной с соотношением липидов 40/60 (O2). Препараты сравнения SPC/GDO (O5, O6) продемонстрировали самое медленное *in vitro* высвобождение ОСТ, и сначала, и до 14 дня.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат-предшественник, содержащий имеющую низкую вязкость нежидкокристаллическую смесь:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана с жирной кислотой, содержащего сорбитановую головную группу и от одной до трех хвостовых групп, представляющих собой ацилы C₁₂-C₂₄ жирных кислот;

ii) по меньшей мере одного фосфатидилхолина или одного фосфатидилэтаноламина или их смесей;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

где компонент (iii) содержит или состоит из этанола, ДМСО (диметилсульфоксида), NMP (N-метил-2-пирролидона) или их смесей;

массовое отношение i):ii) находится в диапазоне от 30:70 до 80:20;

вязкость препарата-предшественника составляет от 1 до 1000 мПа·с при 20°C,

причем указанный препарат-предшественник образует или способен образовывать по меньшей мере одну неламинарную структуру жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью и при этом указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно триглицеридов, ретинилпальмитата, бензилбензоата, холестерина, убихинона, токоферолов или их смесей.

2. Препарат-предшественник по п.1, который не содержит какой-либо компонент, не содержащий ионогенных групп, содержащий гидрофобный фрагмент из от 15 до 40 атомов углерода с триацильной группой или карбоциклической структурой.

3. Препарат-предшественник по п.1 или 2, в котором компонент i) содержит по меньшей мере один сложный диэфир сорбитана с жирной кислотой, содержащий сорбитановую головную группу и две хво-

стовые группы, представляющие собой ацилы C_{12-24} жирных кислот.

4. Препарат-предшественник по любому из пп.1-3, в котором каждая хвостовая группа, представляющая собой ацил жирной кислоты, независимо выбрана из капроновой, каприловой, каприновой, лауриновой, миристиновой, пальмитиновой, фитановой, пальмитоиловой, стеаровой, изостеаровой, олеиновой, элаидиновой, линолевой, линоленовой, арахидоновой, бегеновой или лигноцеровой кислот, предпочтительно пальмитиновой, стеаровой, олеиновой и линоленовой кислот, в частности олеиновой кислоты.

5. Препарат-предшественник по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент i) содержит смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами и компонент ii) представляет собой фосфатидилхолин.

6. Препарат-предшественник по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент i) содержит по меньшей мере 30% сложных диэфиров сорбитана с жирными кислотами.

7. Препарат-предшественник по любому из предшествующих пунктов, в котором массовое отношение i):ii) находится в диапазоне от 45:55 до 75:25.

8. Препарат-предшественник по п.7, в котором компонент i) содержит по меньшей мере 30% сложных диэфиров сорбитана с жирными кислотами и компонент ii) представляет собой фосфатидилхолин сои, причем массовое отношение i):ii) составляет от 45:55 до 75:25, предпочтительно от 50:50 до 75:25, более предпочтительно от 55:45 до 70:30.

9. Препарат-предшественник по п.7, в котором компонент i) содержит по меньшей мере 30% сложных диэфиров сорбитана с жирными кислотами и компонент ii) представляет собой диолеилфосфатидилэтанолламин (DOPE), причем массовое отношение i):ii) составляет от 30:70 до 75:25, предпочтительно от 40:60 до 70:30.

10. Препарат-предшественник по любому из предшествующих пунктов, имеющий вязкость ниже 600 мПа·с при 20°C.

11. Препарат-предшественник по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий по меньшей мере один активный агент.

12. Препарат-предшественник по п.11, в котором указанный активный агент представляет собой пептидный активный агент.

13. Препарат-предшественник по п.11 или 12, в котором указанный активный агент выбран из агонистов опиоидов, антагонистов опиоидов, агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона, антагонистов гонадотропин-высвобождающего гормона, соматостатинов, агонистов рецептора соматостатина (SSTR), агонистов рецептора глюкагон-подобного пептида 1 (GLP-1) и агонистов глюкагон-подобного пептида 2 и их смесей.

14. Препарат-предшественник по п.11, в котором активный агент представляет собой агонист опиоидов, выбранный из буренорфина, фентанила, суфентанила, ремифентанила, оксиморфона, диморфона, дигидроэтрофина или диацетилморфина, или активный агент представляет собой антагонист опиоидов, выбранный из налоксона, налмефена или налтрексона.

15. Препарат-предшественник по п.11, в котором указанный активный агент представляет собой циклический пептид, содержащий 30 или меньше аминокислот, предпочтительно 15 или меньше.

16. Препарат-предшественник по любому из пп.11-13, в котором указанный активный агент представляет собой аналог соматостатина.

17. Препарат-предшественник по любому из пп.1-11, причем указанный препарат-предшественник не содержит никаких непептидных биологически активных агентов.

18. Жидкокристаллическая депо-композиция, образованная в результате приведения препарата-предшественника по любому из пп.1-17 в контакт с водной жидкостью *in vivo*.

19. Способ доставки биологически активного агента в организм животного, являющегося или не являющегося человеком, причем указанный способ включает введение препарата-предшественника, содержащего нежидкокристаллическую, имеющую низкую вязкость смесь:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана с жирной кислотой, содержащего сорбитановую головную группу и от одной до трех хвостовых групп, представляющих собой ацилы $C_{12}-C_{24}$ жирных кислот;

ii) по меньшей мере одного фосфатидилхолина или по меньшей мере одного фосфатидилэтанолламина или их смесей;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

где компонент (iii) содержит или состоит из этанола, ДМСО, NMP или их смесей;

массовое отношение i):ii) находится в диапазоне от 30:70 до 80:20;

вязкость препарата-предшественника составляет от 1 до 1000 мПа·с при 20°C,

при этом по меньшей мере один биологически активный агент растворен или диспергирован в указанной имеющей низкую вязкость смеси, в результате чего при контакте с водной жидкостью *in vivo* после введения образуется по меньшей мере одна неламеллярная структура жидкокристаллической фазы, причем указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно триглицеридов, ретинилпаль-

митата, бензилбензоата, холестерина, убихинона, токоферолов или их смесей.

20. Способ по п.19, в котором компонент i) содержит смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами.

21. Способ получения жидкокристаллической депо-композиции, включающий приведение препарата-предшественника по любому из пп.1-17 в контакт с водной жидкостью *in vivo*.

22. Способ получения препарата-предшественника по любому из пп.1-17, подходящего для введения биологически активного агента субъекту, причем указанный способ включает получение нежидкокристаллической, имеющей низкую вязкость смеси:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана с жирной кислотой, содержащего сорбитановую головную группу и от одной до трех хвостовых групп, представляющих собой ацилы C₁₂-C₂₄ жирных кислот;

ii) по меньшей мере одного фосфатидилхолина или по меньшей мере одного фосфатидилэтаноламина или их смесей;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя,

где компонент (iii) содержит или состоит из этанола, ДМСО, NMP или их смесей; и

массовое отношение i):ii) находится в диапазоне от 30:70 до 80:20 и

растворение или диспергирование по меньшей мере одного биологически активного агента в этой имеющей низкую вязкость смеси или по меньшей мере в одном из компонентов i), ii) или iii) до получения имеющей низкую вязкость смеси.

23. Способ по п.22, где компонент i) содержит смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами.

24. Применение нежидкокристаллической, имеющей низкую вязкость смеси:

i) по меньшей мере одного сложного эфира сорбитана с жирной кислотой, содержащего сорбитановую головную группу и от одной до трех хвостовых групп, представляющих собой ацилы C₁₂-C₂₄ жирных кислот;

ii) по меньшей мере одного фосфатидилхолина или по меньшей мере одного фосфатидилэтаноламина или их смесей;

iii) по меньшей мере одного биосовместимого, кислородсодержащего, имеющего низкую вязкость органического растворителя, где компонент (iii) содержит или состоит из этанола, ДМСО, NMP или их смесей,

где массовое отношение i):ii) находится в диапазоне от 30:70 до 80:20;

вязкость препарата-предшественника составляет от 1 до 1000 мПа·с при 20°C;

указанный препарат-предшественник не содержит дополнительно триглицеридов, ретинилпальмитата, бензилбензоата, холестерина, убихинона, токоферолов или их смесей и

в указанной имеющей низкую вязкость смеси растворяют или диспергируют по меньшей мере один биологически активный агент при изготовлении препарата-предшественника для применения в пролонгированном введении указанного активного агента, причем указанный препарат-предшественник способен образовывать по меньшей мере одну неламеллярную структуру жидкокристаллической фазы при контакте с водной жидкостью.

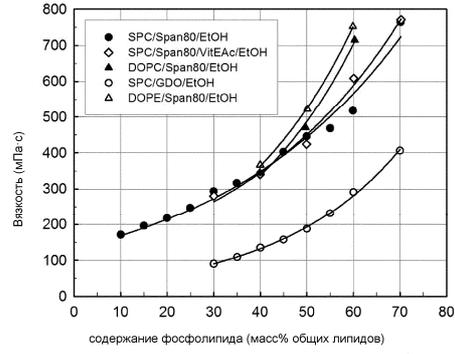
25. Применение по п.24, в котором компонент i) содержит смесь сложных моно-, ди- и триэфиров сорбитана с жирными кислотами.

26. Способ лечения или профилактики субъекта-животного, являющегося или не являющегося человеком, включающий введение препарата-предшественника по любому из пп.1-17 указанному субъекту.

27. Предварительно заполненное устройство для введения, выбранное из шприца или цилиндра шприца, безыгольного инъектора, многоразового или одноразового инъектора, картриджа или сосуда, содержащее препарат-предшественник по любому из пп.1-17.

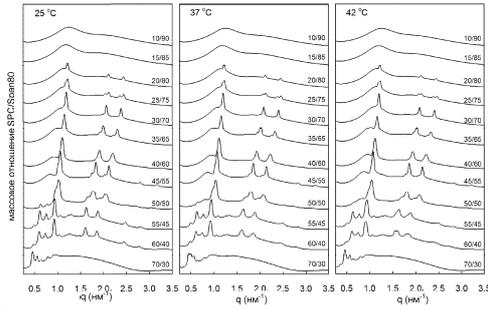
28. Устройство по п.27, оборудованное приспособлением для инъекций, таким как автоинъектор.

29. Способ доставки препарата-предшественника субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает введение препарата-предшественника по любому из пп.1-17 с применением устройства для введения по п.27 или 28.



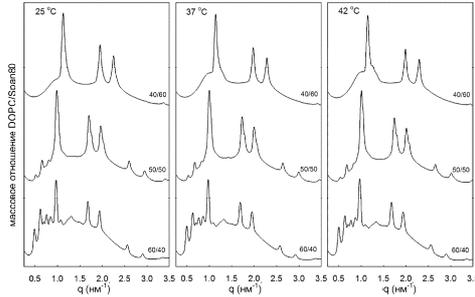
SPC = фосфатидилхолин сон,
 DOPC = диолеилфосфатидилхолин,
 GDO = глицерина диолеат,
 DOPC = диолеилфосфатидилэтаноламин

Фиг. 1



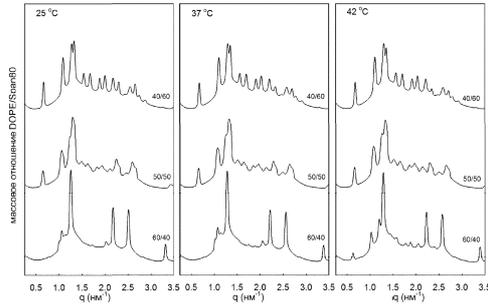
SPC = фосфатидилхолин сон

Фиг. 2



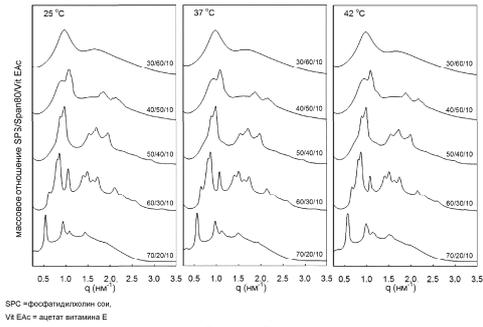
DOPC = диолеилфосфатидилхолин

Фиг. 3

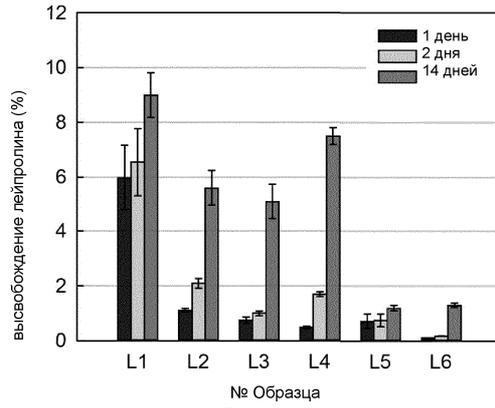


DOPC = диолеилфосфатидилэтаноламин

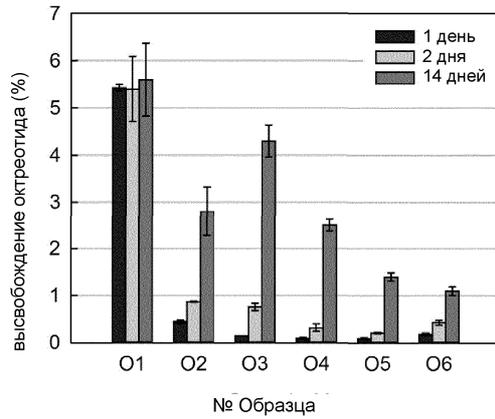
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

