

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033935**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.12.11**

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/485* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201790721**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.10.27**

---

(54) **ИНЪЕКЦИОННЫЙ СОСТАВ БУПРЕНОРФИНА**

---

(31) **1419091.2**

(56) WO-A1-2014016428  
US-A1-2005075361  
WO-A1-2011154724  
WO-A2-2010009451

(32) **2014.10.27**

(33) **GB**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2015/074901**

(87) **WO 2016/066655 2016.05.06**

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

(72) Изобретатель:  
**Тибберг Фредрик, Йонссон Маркус,  
Харвигссон Иан (SE)**

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

---

(57) Изобретение обеспечивает инъекционный жидкий состав с контролируемым высвобождением, содержащий: а) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую по меньшей мере 50% триациллипидов; б) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель; с) по меньшей мере 16 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина. В настоящем изобретении представлен также способ лечения боли, опиоидной поддерживающей терапии или лечения опиоидной зависимости посредством детоксикации и/или поддерживающей терапии, или лечения или профилактики симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина посредством инъекционного введения указанной жидкой композиции.

---

**B1**

**033935**

**033935**

**B1**

Настоящее изобретение относится к инъекционным составам опиоидных агонистов, таких как бупренорфин. В частности, настоящее изобретение относится к инъекционным липидным составам, способным образовывать композиции с контролируемым высвобождением после инъекции.

#### **Уровень техники**

Многие активные фармацевтические ингредиенты и другие биоактивные агенты демонстрируют функциональный диапазон концентрации *in vivo*, так что концентрации активного агента в плазме крови в определенном диапазоне обеспечивают требуемый эффект. Концентрации ниже функционального диапазона обычно являются неэффективными или менее эффективными, а концентрации выше функционального диапазона могут вызывать тяжелые побочные эффекты.

Опиоидные агонисты являются ярким примером фармацевтических агентов, для которых соблюдение эффективного функционального диапазона, который может значительно варьировать у разных пациентов и с течением времени, имеет большое значение. Опиоиды назначают при многих патологических состояниях, включая лечение боли, и в различных формах для лечения и поддерживающей терапии опиоидной зависимости. Недостаточная доза, особенно у субъекта, привыкшего к опиоидам, может вызывать истощение и неприятные симптомы отмены, тогда как избыточная доза вызывает эйфорию, усиление зависимости и, в конечном итоге, потенциально летальное угнетение дыхания.

Был предложен ряд составов с контролируемым высвобождением, которые потенциально могут использоваться для опиоидных агентов. Исторически в большинстве из них использовались биоразлагаемые полимеры, такие как полилактат, полигликолят и сополимеры указанных фрагментов. Позже были предложены несколько высокоэффективных депо-составов на липидной основе, таких как диацилглицериновые и фосфолипидные составы, описанные в WO 2005/117830. Такие липидные составы обладают высокой эффективностью. Однако сохраняется потребность в простых альтернативных системах, которые могут обеспечивать эффективную доставку опиоидных активных агентов в течение продолжительных периодов времени. Было бы предпочтительно, чтобы они были содержали меньшее количество отдельных составляющих и, особенно, чтобы они обладали высокой степенью биосовместимости и биопереносимости.

Авторы настоящего изобретения установили, что некоторые опиоиды, в частности, бупренорфин и его соли и производные, могут быть доставлены в виде инъекционной формы с пролонгированным высвобождением в простых липидных носителях, обеспечивающей высокую концентрацию применяемого активного агента. Такие составы могут быть неэффективными или недейственными при низких концентрациях бупренорфина, но могут обеспечивать гораздо более приемлемый профиль высвобождения, если концентрация бупренорфина составляет более примерно 16 мас. %.

#### **Краткое описание изобретения**

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения представлен инъекционный жидкий состав, содержащий:

- a) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую по меньшей мере 50% триациллипидов;
- b) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель;
- c) по меньшей мере 16 мас. % по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина.

Предпочтительные триациллипиды во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения представляют собой триацилглицерины (триглицериды).

Такие инъекционные жидкие составы, описанные в настоящем документе, во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения обычно образуют композицию с контролируемым высвобождением после введения в организм субъекта. Такой субъект может представлять собой человека или животное, например, любого из описанных в настоящем документе.

Инъекционные жидкие составы, описанные в настоящем документе, во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения обычно содержат по меньшей мере один активный агент, выбранный из бупренорфина и его солей, присутствующих в количестве более 21% (например, более 30%, например, от 31 до 50%) по массе бупренорфина. В данном контексте все проценты бупренорфина рассчитаны по массе как процент свободного основания бупренорфина в готовом составе, если не указано иное.

Инъекционные жидкие составы согласно настоящему изобретению могут быть введены подходящему субъекту, в частности субъекту-млекопитающему, и после этого образовать состав с контролируемым высвобождением. Таким образом, во втором аспекте настоящего изобретения предложена композиция с контролируемым высвобождением, полученная посредством введения субъекту (предпочтительно человеку) инъекционного жидкого состава, описанного в любом из аспектов или вариантов реализации, описанных в настоящем документе. Очевидно, что предпочтительные составы согласно настоящему изобретению приводят к образованию предпочтительных композиций с контролируемым высвобождением.

Композиции с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению демонстрируют преимущественные профили высвобождения, в частности, в отношении поддержания концентраций бупренорфина в плазме в пределах функционального диапазона в течение продолжительного периода времени. Соответственно, после введения указанному субъекту инъекционной жидкости (описанной в

любом из вариантов реализации) один раз в месяц в течение по меньшей мере 6 месяцев  $C_{min}$  и  $C_{max}$  (в частности, их средние значения, полученные в группе субъектов, обычно включающей по меньшей мере 10 субъектов) в равновесном состоянии находятся в пределах диапазона от 0,2 до 12 нг/мл, предпочтительно от 0,4 до 15 нг/мл.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен также способ пролонгированной доставки бупренорфина в организм человека или животного, включающий введение инъекционного жидкого состава, содержащего:

а) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую по меньшей мере 50% триациллипидов;

б) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель;

с) по меньшей мере 16 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина.

Такие составы и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться при лечении любого показания, для которого подходит длительное введение бупренорфина. Таким образом, в соответствующем дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики субъекта, представляющего собой человека или животное, не являющееся человеком, включающий введение инъекционного жидкого состава, описанного в любом аспекте или варианте реализации настоящего изобретения. Такой способ может быть предназначен для лечения или профилактики любого подходящего патологического состояния, включая лечение боли, опиоидную поддерживающую терапию, или лечение опиоидной зависимости посредством детоксикации и/или поддерживающей терапии, или лечение или профилактику симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина.

Соответственно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения представлен инъекционный жидкий состав или композиция с контролируемым высвобождением, описанная в настоящем документе, для применения в терапии. Указанная терапия может быть предназначена для лечения или профилактики любого подходящего состояния, включая лечение боли, опиоидную поддерживающую терапию или лечение опиоидной зависимости посредством детоксикации и/или поддерживающей терапии, или лечение или профилактику симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина.

#### **Подробное описание изобретения**

В течение последних нескольких лет описаны высокоэффективные составы с контролируемым высвобождением на липидной основе, включая составы, описанные в WO 2005/117830, которые содержат диациллипиды и фосфолипиды в соответствующих смесях, обеспечивающих получение составы, которые изменяют состояние после введения. Они обеспечивают возможность инъекции состава низкой вязкости и получения депо-композиции более высокой вязкости *in vivo*, которая захватывает активный агент и обеспечивает эффект медленного высвобождения. Такие композиции эффективны для широкого диапазона активных агентов и основаны, главным образом, на липидной матрице для контролирования высвобождения активного агента.

Во время работы с составами с контролируемым высвобождением на липидной основе авторы настоящего изобретения обнаружили, что липидная смесь и изменение фазы после инъекции, как описано выше, является, в целом, необходимым для контролируемого высвобождения большинства активных агентов. Однако существуют некоторые биоактивные агенты, которые в зависимости от терапевтического диапазона (т.е. диапазона концентрации в плазме, в котором достигается эффект лечения, а побочные эффекты являются приемлемыми) могут применяться в более простых липидных составах. Применение более простых систем всегда имеет преимущество в медицине, поскольку обеспечивает уменьшение количества компонентов, для которых необходимо проводить жесткие процедуры подбора поставщиков и контроля качества. Более простые системы также упрощают токсикологическую оценку и процессы получения одобрения контролирующими органами, в частности, если остальные вспомогательные вещества признаны, в целом, безопасными (GRAS) или имеют обоснованные свидетельства фармацевтического применения, например, предшествующего применения в зарегистрированных инъекционных препаратах.

Авторами настоящего изобретения установлено, что некоторые опиоидные активные агенты, в частности, бупренорфин и родственные соединения (например, его соли и структурные аналоги) могут высвобождаться контролируемым образом из составов, содержащих триациллипиды, при условии, что концентрация соединения бупренорфина (здесь и далее термин "бупренорфин" включает все подходящие соли и структурные аналоги, если это не противоречит контексту) находится выше определенного порогового уровня.

Необходимость в высокой концентрации бупренорфина сама по себе является неожиданной, поскольку высвобождение лекарства в составах с контролируемым высвобождением, в целом, регулируется матрицей носителя. Активный агент играет активную роль в биологическом действии, но обычно играет пассивную роль в контролируемом высвобождении. Кроме того, высокие концентрации активного агента, в целом, ухудшают функцию матрицы с контролируемым высвобождением и, следовательно, концентрация активного агента зачастую ограничивается негативным действием, которое такой агент оказывает на контролируемое высвобождение. Рассматриваемый случай совершенно противоположен принятым нормам: при содержании по меньшей мере 16% бупренорфина указанные составы обеспечи-

вают более эффективное высвобождение, чем аналогичные составы с более низким содержанием активного агента.

В настоящем изобретении представлен инъекционный жидкий состав, содержащий:

- a) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую по меньшей мере 50% триациллипидов;
- b) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель;
- c) по меньшей мере 16 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина.

С учетом положительного эффекта, который оказывает бупренорфиновый компонент на характеристики контролируемого высвобождения такой системы, активный агент (в целом, выбранный из бупренорфина, его структурных аналогов и его солей) присутствует в количестве более 16% во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения. Предпочтительно, его содержание составляет более 21% (например, более 30%, например, от 31 до 50%) по массе бупренорфина (в расчете на свободное основание бупренорфина). Могут быть использованы концентрации бупренорфина до 60%, но предпочтительно используют концентрации до 50%, например до 45%.

Преимущество высоких концентраций бупренорфина продемонстрировано на сопроводительной фиг. 1. На указанной фигуре представлены нормированные по дозе концентрации бупренорфина в плазме после введения крысам 33,8% состава (A1) и 1,06% состава (C1). По данным, представленным на фиг. 1, можно видеть, что состав A1 обеспечивает гораздо более длительное и стабильное высвобождение бупренорфина в плазму крови и может обеспечивать гораздо больший период высвобождения, поскольку указанный уровень существенно не изменяется в течение 14 дней экспериментального периода.

Другой важнейший компонент в жидких составах и композициях с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению представляет собой компонент липидной матрицы a). В инъекционных липидных составах согласно всем вариантам реализации настоящего изобретения компонент a), в целом, составляет от 10 до 70% от общего состава-предшественника. Он может составлять от 15 до 64% или от 20 до 50 мас.%.

В липидном компоненте a) по меньшей мере 50% липидов составляют триациллипиды. Таким образом, в целом, от 50 до 100% (например, по меньшей мере 80%), предпочтительно от 60 до 90% или от 60 до 95%, более предпочтительно от 70 до 90% указанной липидной матрицы с контролируемым высвобождением (компонент b)) составляют триациллипиды. Компонент a) может состоять по существу из триациллипидов (например, состоять из триациллипидов на 95% или более).

Триациллипиды, образующие часть или весь компонент a), могут представлять собой любой подходящий триациллипид и обычно имеют полярную "головную" группу и три неполярные "хвостовые" группы. Обычно они соединены сложноэфирным фрагментом, хотя могут быть задействованы углерод-углеродные связи, простые эфиры, амиды и т.д. Подходящие полярные головные группы (для триацильного компонента и для любых других присутствующих липидов) обычно являются неионогенными и включают многоатомные спирты, такие как глицерин, диглицерин (и олиго/полиглицерин, например, от 2 до 10 глицеринов), сахарные или углеводные фрагменты (такие как моно-, ди- и трисахариды, включая фрагменты сорбитана, сорбита, трегалозы, инозита, глюкозы, мальтозы и сахарозы, а также их производные) и сложные эфиры многоатомных спиртов, такие как ацетатные или сукцинатные сложные эфиры. Предпочтительные полярные группы представляют собой глицерин и диглицерин, в частности, глицерин.

Подходящие неполярные "хвостовые" группы (для триацильного компонента и для любых других присутствующих липидов) обычно представляют собой  $C_8$ - $C_{20}$  ацильные группы, которые могут содержать один или более центров ненасыщенности в углеродной цепи. В одном предпочтительном варианте реализации компонент a) может содержать липиды (в частности, триациллипиды) с жирными ацильными компонентами "средней длины цепи", такими как  $C_8$ - $C_{12}$  ацильные цепи (особенно с нулем, одним или двумя центрами ненасыщенности). Такие компоненты могут составлять часть или весь триациллипидный компонент, например от 1 до 100% триациллипидного компонента (например, от 1 до 70% или от 10 до 50%). Предпочтительно такие компоненты составляют менее 50% триациллипидов. В другом и более предпочтительном варианте реализации триациллипид и другие присутствующие липиды содержат жирные ацильные цепи, содержащие от 12 до 22 атомов углерода, в частности  $C_{16}$ - $C_{20}$  жирные ацильные цепи, особенно с нулем, одним или двумя центрами ненасыщенности.

В одном из вариантов реализации в инъекционном жидком составе согласно любому аспекту настоящего изобретения компонент a) содержит по меньшей мере 50 мас.% триациллипидов, при этом такие триациллипиды содержат  $C_{16}$ - $C_{20}$  ацильные группы, имеющие ноль, один или два центра ненасыщенности. Среди них особенно предпочтительные группы содержат  $C_{16}:0$ ,  $C_{16}:1$ ,  $C_{18}:0$ ,  $C_{18}:1$ ,  $C_{18}:2$ ,  $C_{18}:3$  и/или  $C_{20}:1$  ацильные группы.

В дополнительном варианте реализации триациллипиды компонента a) согласно настоящему изобретению содержат не более 25% ацильных групп с длиной цепи менее  $C_{12}$ . То есть по меньшей мере 75% ацильных групп триацильных компонентов имеют длину цепи  $C_{12}$  или более (как правило, имеют ноль, один или два центра ненасыщенности, или их смесь). По меньшей мере 85% ацильных групп могут

иметь длину цепи C12 или более, или по меньшей мере 90% ацильных групп могут иметь длину цепи C12 или более.

В дополнительном варианте реализации триациллипиды компонента а) могут содержать ацильные группы, при этом по меньшей мере 25% таких ацильных групп являются ненасыщенными (например, имеют 1, 2 или 3 центра ненасыщенности, предпочтительно 1 или 2 центра ненасыщенности в ацильной цепи). Предпочтительно содержание ненасыщенных ацильных фрагментов в триацильном компоненте (например, триацилглицерине или других, описанных в настоящем документе) составляет по меньшей мере 50% (например, от 50 до 100% или от 50 до 95%) и более предпочтительно по меньшей мере 75% ненасыщенных фрагментов. В подобном варианте реализации по меньшей мере 50 мас.% триациллипидов в компоненте а) могут содержать по меньшей мере 1 ненасыщенный ацильный фрагмент (например по меньшей мере один ацильный фрагмент, содержащий 12 или более атомов углерода в ацильной цепи и 1 или 2 центра ненасыщенности в указанной цепи).

Некоторые примеры неполярных групп, подходящих для применения в различных вариантах реализации настоящего изобретения, включают группы капроил (C6:0), каприлоил (C8:0), каприл (C10:0), лауроил (C12:0), миристоил (C14:0), пальмитоил (C16:0), фитаноил (C16:0), пальмитолеил (C16:1), стеароил (C18:0), олеил (C18:1), элаидоил (C18:1), рицинолеил (C18:1), линолеил (C18:2), линоленоил (C18:3), арахидоноил (C20:4), бегеноил (C22:0) и лигноцериол (C24:9). Таким образом, основой обычных неполярных цепей являются жирные кислоты природных сложноэфирных липидов, включая капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, пальмитолиновую, стеариновую, олеиновую, элаидиновую, рицинолеву, линолеву, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лигноцериновую кислоты, или соответствующих спиртах. Предпочтительные неполярные цепи включают пальмитиновую, стеариновую, рицинолеву, олеиновую и линолеву кислоты, в частности, олеиновую кислоту.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации инъекционный жидкий состав согласно любому аспекту настоящего изобретения может содержать по меньшей мере 60% триациллипидов, содержащих C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> ацильные группы с нулем, одним или двумя центрами ненасыщенности. То есть в присутствующих триациллипидах по меньшей мере 60% неполярных групп представляют собой C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, предпочтительно с нулем, одним или двумя центрами ненасыщенности. В целом присутствующий триациллипидный (например, триацилглицериновый) компонент будет таким, как указано в любом из вариантов реализации настоящего описания.

Триациллипиды, такие как триацилглицерины, могут быть синтетическими, но обычно их получают из природных источников. Многие масла природных продуктов имеют высокое содержание триациллипидов, и они могут применяться в экстрагированной форме или в частично или полностью очищенных формах. Животные или предпочтительно растительные масла представляют собой весьма подходящие источники триациллипидов (особенно триацилглицеринов) и могут включать оливковое масло, кукурузное масло, подсолнечное масло, рапсовое масло (масло канолы), пальмовое масло, соевое масло, кунжутное масло, касторовое масло и их смеси. Предпочтительно кунжутное масло, соевое масло, касторовое масло и их смеси.

В одном из вариантов реализации компонент липидной матрицы а) содержит до 50% липидов, которые не являются триациллипидами. Такие липиды могут представлять собой любой подходящий компонент, включая моно- и диглицериды, фосфолипиды (диацил- и/или "лизо"-моноацил), холестерин, токоферол и т.д. В одном из предпочтительных вариантов реализации липиды, не являющиеся триациллипидами, содержат:

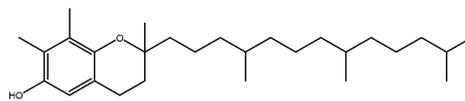
- i) по меньшей мере один нейтральный диациллипид;
- ii) по меньшей мере один токоферол и/или
- iii) по меньшей мере один фосфолипид.

Липиды, которые не являются триациллипидами, очевидно, составляют ту часть компонента а), которая не приходится на долю триациллипидов, таким образом, количество липидов, которые не являются триациллипидами, может составлять, например, от 0 до 49%, например, от 1 до 40% или от 3 до 30%. В одном из вариантов реализации менее 10% компонента а) (например, от 0,5 до 10%) представляет собой липид, не являющийся триациллипидом, например, липиды i)-iii), описанные выше, или их смеси.

Компонент i), описанный выше, может представлять собой любой нейтральный диациллипид и обычно содержит неионогенную полярную "головную" группу, как описано выше, связанную (например, посредством сложноэфирной, простой эфирной, С-С или амидной связи) с двумя неполярными "хвостовыми" группами, такими как ацильные группы, описанные в настоящем документе. Предпочтительные полярные головные группы и неполярные хвостовые группы, описанные выше, относятся к диациллипидному компоненту (и в равной степени к любому моноациллипиду, который может присутствовать).

Компонент ii), описанный выше, представляет собой "токоферолы", которые являются классом соединений, которые могут быть использованы в составе компонента а) в любом совместимом аспекте или варианте реализации настоящего документа. В данном контексте термин "токоферол" использован для обозначения неионогенного липидного токоферола, общеизвестного как витамин Е, и/или любых его подходящих солей и/или структурных аналогов. Подходящими являются те аналоги, физические свойст-

ва, отсутствие токсичности и структура которых эквивалентны или в значительной степени близки к самому токоферолу. Такие аналоги обычно не образуют жидкокристаллические фазовые структуры, в виде чистого соединения в воде. Наиболее предпочтительными из токоферолов является сам токоферол, имеющий представленную ниже структуру. Очевидно, особенно в случае очищенной формы, выделенной из природного источника, что может присутствовать небольшое количество "примесей", не являющихся токоферолом, но их содержание является недостаточным для изменения преимущественных физических свойств или отсутствия токсичности. Как правило, токоферол содержит не более 10% соединений-аналогов, не являющихся токоферолом, предпочтительно не более 5% и наиболее предпочтительно не более 2 мас. %.



Токоферол (витамин E)

Компонент iii), описанный выше, представляет собой по меньшей мере один фосфолипид. Как и в случае триацил- и диациллипидов, указанный компонент содержит полярную головную группу и неполярную хвостовую группу(ы). Основная особенность фосфолипида заключается, главным образом, в полярной группе. Таким образом, неполярные части могут быть легко получены из жирных кислот или соответствующих спиртов, рассмотренных выше для триациллипидов (например, независимо выбраны из C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub> ацильных групп с количеством центров ненасыщенности от нуля до двух). Обычно фосфолипид содержит две неполярные группы, хотя один или более составляющих данного компонента могут содержать один неполярный фрагмент. При наличии более одной неполярной группы они могут быть одинаковыми или различными.

Предпочтительные фосфолипидные полярные "головные" группы включают фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозит. Предпочтительные фосфолипиды представляют собой фосфатидилхолин (PC), фосфатидилэтанолламин (PE). Наиболее предпочтителен фосфатидилхолин (PC).

Фосфолипидная часть, а также триациллипидная и любая диациллипидная часть могут быть получены из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйца, сердце (например, бычье), головной мозг, печень (например, бычью) и растительные источники, включая соевые бобы, бобы клещевины и кунжутные семена. Такие источники могут обеспечивать один или более составляющих компонента iii), который может содержать любую смесь фосфолипидов.

При наличии одного или более фосфолипидов в инъекционном составе согласно настоящему изобретению, предпочтительно, чтобы отношение триациллипид(ов) к фосфолипиду(ам) (мас./мас.) в липидной матрице с контролируемым высвобождением а) составляло от 50:50 до 100:0, предпочтительно от 80:20 до 100:0, особенно от 90:10 до 100:0, например, от 93:7 до 100:0, от 95:5 до 100:0 или от 97:3 до 100:0.

В совокупности, общее количество фосфолипида(-ов), присутствующего в инъекционном составе, может составлять менее 8 мас.% состава, 6 мас.% или менее, 4 мас.% или менее, или 2 мас.% или менее. В частности, количество фосфолипида в составе может составлять менее 5 мас.%, например менее 4,5 мас.% (например, от 0 до 4,4%) или менее 4,2 мас.% от общей массы состава (например, всех компонентов а)-с)).

В дополнительном варианте реализации количество триациллипид(ов) в компоненте а) указанного состава может составлять по меньшей мере 90 мас.%. Оно может составлять по меньшей мере 95% (например, от 96 до 100%) или по меньшей мере 95,5%. Предпочтительные триациллипиды включают описанные в настоящем документе, включая триацилглицерины и триацилдиглицерины. В соответствующем варианте реализации количество фосфолипида в компоненте а) может составлять менее 5 мас.%, например менее 4,5 мас.% (например, от 0 до 4,4 мас.%) или менее 4,2% по массе компонента а). Очевидно, что компоненты б) и с), в целом, не содержат фосфолипидных компонентов.

Поскольку составы согласно настоящему изобретению вводят субъекту для контролируемого высвобождения активного агента, в предпочтительном варианте компоненты а и б, включая компоненты i)-iii), при их наличии, являются биосовместимыми. В этом отношении предпочтительно использовать, например, диацилфосфолипиды, а не моноацил- (лизо) соединения. Существенным исключением является токоферол, как описано выше. Несмотря на наличие только одной алкильной цепи, он не является "лизо" липидом в обычном смысле. Природа токоферола как хорошо переносимого необходимого витамина, очевидно, обеспечивает его высокую биосовместимость.

В одном из вариантов реализации составы согласно настоящему изобретению содержат только один экстракт или компонент в качестве компонента а). То есть компонент а) может представлять собой одну природную смесь или одну смесь, выделенную из одного природного продукта. Таким образом, компонент а) может состоять или по существу состоять из одного растительного масла. Подходящие примеры включают касторовое масло или кунжутное масло. В таком варианте реализации композиции являются сравнительно простыми для получения и подходящими для таких задач как контроль качества

и одобрение контролирующих органов. Это потенциально упрощает и/или удешевляет их производство по сравнению с сопоставимыми композициями, содержащими смеси липидных компонентов.

Компонент b) согласно различным аспектам настоящего изобретения представляет собой по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель. Органические растворители содержат по меньшей мере один атом углерода и, в целом, по меньшей мере одну углерод-водородную связь, а в случае компонента b) содержат в своей структуре по меньшей мере один атом кислорода. Такие растворители также могут содержать по меньшей мере один другой "гетероатом", такой как азот, сера или галогенид (хлорид, фторид, бромид, йодид). В предпочтительном варианте компонент b) состоит из по меньшей мере 80 мас.% растворителей, не содержащих галогена, более предпочтительно по меньшей мере 95%. Напротив, в предпочтительном варианте компонент b) содержит по меньшей мере 50% растворителей, содержащих в своей структуре по меньшей мере один атом азота и/или серы. Предпочтительный компонент b) содержит по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 90% таких растворителей.

Предпочтительные растворители обычно имеют молярную массу примерно 45-500 г/моль, более часто примерно 50-200 г/моль. Предпочтительные растворители включают спирты, амиды, включая лактамы, и сульфоксиды. Так, в одном из вариантов реализации компонент b) может содержать, по существу состоять или состоять из амидов, сульфоксидов или их смесей.

Два высоко предпочтительных растворителя, которые могут быть включены (по отдельности или в виде смеси) в компонент b), представляют собой N-метил-2-пирролидон (NMP) и диметилсульфоксид (ДМСО). В одном из предпочтительных вариантов реализации, применимых к любому аспекту или совместимому варианту реализации настоящего изобретения, компонент b) содержит по меньшей мере 50% NMP и/или ДМСО. Предпочтительно, компонент b) содержит по меньшей мере 70% NMP, ДМСО или их смесей, более предпочтительно по меньшей мере 80% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 90%. В одном из вариантов реализации компонент b) состоит из NMP, ДМСО или их смесей или по существу состоит из указанных компонентов.

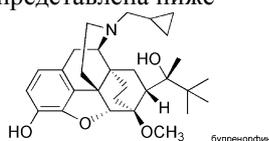
В данном контексте и в обычном понимании термин "по существу" используют для обозначения того, что один аспект или компонент, по сути, ограничен указанным пределом, но допускает незначительное изменение, не оказывающее существенного влияния на природу или характеристики. Такое изменение может составлять, например, 10% или предпочтительно 5% от указанного количества, содержания или характеристики. Аналогично, компонент, который "состоит по существу из" некоторого указанного компонента, по сути, состоит из указанного компонента, но может содержать небольшое, несущественное или неизбежное количество других компонентов, таких как предусмотренные добавки (например, ароматизаторы, консерванты, метки и т.д.) или компоненты, которые не могут быть легко или экономически эффективно отделены (такие как липиды с распределением длины цепи и т.д.), включая посторонние вещества и/или примеси, которые не изменяют принципиальные свойства указанного компонента. Компонент, "по существу состоящий" из указанного соединения или смеси, может содержать такое соединение(ия) в любом количестве, которое обеспечивает сохранение принципиального свойства, но обычно в количестве более 90% (например, от 90 до 100%), более предпочтительно более 95% и наиболее предпочтительно более 98%. Термины "примерно" и "около" имеют значение, эквивалентное терминам "по существу" или "главным образом".

Компонент b) может присутствовать в любом количестве, которое обеспечивает пригодность состава для инъекции (например, подкожной инъекции). Такой состав обладает стерильностью, биосовместимостью и т.д., необходимыми для инъекционного состава, но дополнительно имеет вязкость, подходящую для инъекции. Такая вязкость описана в настоящем документе, и растворитель может быть выбран и использован в количестве, обеспечивающем любую такую вязкость. Растворитель необходим также для облегчения растворения активного агента и обеспечения подходящего контролируемого высвобождения. Такие свойства могут быть оптимизированы с учетом примеров и описания, представленных в настоящем документе.

Как правило, составы согласно настоящему изобретению во всех аспектах содержат компонент b), присутствующий в количестве от 10 до 60%, в частности от 15 до 50% по массе состава-предшественника. Указанное количество предпочтительно составляет от 20 до 45%, наиболее предпочтительно от 25 до 40 мас.%.

Компонент c) в составах и композициях согласно всем аспектам и вариантам реализации настоящего изобретения представляет собой по меньшей мере один активный агент, выбранный из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина. Он может представлять собой любую активную и биосовместимую форму любого соединения бупренорфина, оказывающего влияние (например, агонизм и/или антагонизм) на один или более опиоидных рецепторов. Свободное основание бупренорфина представляет собой наиболее предпочтительный активный агент бупренорфина, и если в настоящем документе указаны массовые проценты, они выражены в расчете на эквивалентное количество свободного основания бупренорфина, если не указано иное. Могут быть использованы подходящие соли, включая их смеси, и указанные соли могут представлять собой любую биосовместимую соль. Подходящие соли включают ацетаты, цитраты, памоаты или галогенсодержащие соли (например, хлоридные или

бромидные), или любые из многих биосовместимых солей, известных в данной области техники. Структура свободного основания бупренорфина представлена ниже



Бупренорфин представляет собой опиоид со смешанными свойствами агониста-антагониста (также известного как частичный агонист), который используют при лечении опиоидной зависимости во многих странах. Он одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) для лечения опиоидной зависимости в Соединенных Штатах Америки; и в клинических исследованиях была показана эффективность бупренорфина для снижения положительных тестов на наличие опиоидов в моче и поддержания пациентов, проходящих амбулаторное поддерживающее лечение опиоидной зависимости, а также для детоксикации пациентов, злоупотребляющих опиоидами.

Бупренорфин обладает уникальным фармакологическим профилем с несколькими потенциальными преимуществами по сравнению с другими опиоидными средствами лечения:

1. Ограничение его агонистической активности, что может снижать потенциал злоупотребления и способствовать лучшему профилю безопасности.
2. Ослабление физиологических и субъективных эффектов, что вероятно способствует снижению самостоятельного приема опиоидов.
3. Медленная диссоциация от рецептора, обеспечивающая продолжительное действие.

Важно, что лечение бупренорфином связано с относительно слабым абстинентным синдромом при отмене, что обеспечивает его особую привлекательность для лечения с детоксикацией.

В настоящее время бупренорфин доступен в продаже в сублингвальных лекарственных формах, которые необходимо вводить каждые 1-2 дня в клинику или "на дому". Однако вследствие возможного злоупотребления опиоидами прием любых опиоидов "на дому" потенциально имеет логистические и законодательные трудности. Это усложняется низкой биодоступностью существующих сублингвальных составов, что означает, что доза, подлежащая "приему на дому", может быть весьма высокой.

Состав с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению обеспечивает несколько преимуществ применения для лечения опиоидной зависимости, включая быстрое начало действия и относительно стабильные уровни бупренорфина с течением времени, что обеспечивает снижение абстинентных симптомов и блокирование действия введенных извне опиоидов в течение нескольких недель. Медленный распад и вывод бупренорфина в депо-форме также могут обеспечивать постепенную детоксикацию опиоида с минимальным синдромом отмены. Следовательно, инъекция бупренорфина с контролируемым высвобождением может обеспечивать перспективный подход к доставке эффективного средства для опиоидной поддерживающей терапии или детоксикации. Кроме того, состав с контролируемым высвобождением, который можно вводить с интервалами по меньшей мере 1 месяц, минимизирует трудности, испытываемые пациентом при соблюдении режима и схемы лечения, поскольку в таком случае необходимо более редкое введение доз, что снижает также частоту посещений клиники и степень необходимой клинической поддержки. Наконец, периодическая инъекция бупренорфина в форме с контролируемым высвобождением снижает риск неправильного употребления и перепродажи лекарственного препарата вследствие исключения или снижения необходимости в приеме на дому.

Количество бупренорфина, необходимое для лечения любого конкретного субъекта, в значительной степени зависит от показания и переносимости конкретного субъекта, а также от частоты введения и скорости высвобождения после введения. В целом, для лечения боли необходимы более низкие дозы, чем для терапии, связанной с лечением опиоидной зависимости.

Бупренорфин присутствует в составах согласно настоящему изобретению в концентрации 16% по массе или более, как описано в настоящем документе.

Инъекционные жидкие составы в любых аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения, в целом, содержат дозу бупренорфина от 20 до 240 мг бупренорфина (в расчете на свободное основание) на месяц периода высвобождения. Термин "период высвобождения" в данном контексте представляет собой период (как правило, средний или рекомендованный период) между инъекциями для субъекта, полностью соблюдающего режим и схему лечения. Подходящие периоды описаны ниже. Таким образом, содержание бупренорфина зависит от частоты введения и может составлять, например, от 20 до 200 мг в месяц, предпочтительно от 20 до 1140 мг в месяц бупренорфина (в расчете на эквивалентное количество свободного основания).

Общая доза присутствующего бупренорфина или соли бупренорфина, как описано выше, зависит от скорости высвобождения и частоты введения. Как правило, составы в любом аспекте или варианте реализации настоящего изобретения содержат дозу от 20 до 800 мг, например от 50 до 600 мг бупренорфина на одну дозу (в расчете на свободное основание), в частности от 60 до 300 мг, более предпочтительно от 90 до 200 мг.

Во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения введение осуществляют на пе-

риодической основе. Такое введение является менее частым, чем введение доз каждые 1-2 дня, используемое для существующих сублингвальных препаратов. В целом, введение осуществляют не чаще, чем один раз в 28 дней. Может быть необходимо введение примерно один раз в 1-4 месяца, например, один раз в 28-136 или 28-96 дней. Введение может быть осуществлено с периодами примерно 1 месяц, примерно 2 месяца или примерно 3 месяца. Таким образом, введение может быть осуществлено один раз в 28-32 дня, один раз в 56-62 дня или один раз в 82-95 дней. Такие периоды могут представлять собой рекомендованные периоды введения и могут представлять собой периоды между введениями (как правило, средние периоды) для субъекта, полностью соблюдающего режим и схему лечения.

Составы во всех аспектах и вариантах реализации настоящего изобретения являются "инъекционными". Следовательно, такие составы обладают свойствами стерильности и биосовместимости, необходимыми для инъекционного состава. Введение посредством инъекции используют в настоящем документе для обозначения любого способа, в котором состав пропускают через кожу или другую поверхность тела, например, с помощью иглы, катетера или безыгольного инъектора. Таким образом, подходит подкожная, внутривенная, интравитреальная или внутримышечная инъекция, осуществляемая любым подходящим способом, при этом предпочтительной является подкожная или внутримышечная, особенно подкожная инъекция.

Кроме того, такие составы должны быть пригодны для введения посредством инъекции, предпочтительно вручную с применением стандартного оборудования, такого как одноразовый шприц и игла для подкожных инъекций стандартного калибра (например, 18-28 калибра). Для этого необходимо, чтобы составы имели низкую вязкость. Во всех аспектах настоящего изобретения составы предпочтительно представляют собой смеси с низкой вязкостью. В данном контексте термин "смесь с низкой вязкостью" используют для обозначения смеси, которая может быть легко введена субъекту. Это может быть продемонстрировано, например, возможностью выдавливания из одноразового шприца объемом 1 мл через иглу 22 калибра под действием давления, создаваемого вручную, предпочтительно в течение менее 1 минуты. В особенно предпочтительном варианте реализации смесь с низкой вязкостью представляет собой смесь, которая может быть пропущена через стандартную мембрану для стерилизующей фильтрации, такую как шприцевой фильтр с размером ячеек 0,22 мкм. Типичный диапазон подходящей вязкости составляет, например, от 20 до 600 мПа·с при 20°C, предпочтительно от 50 до 400 мПа·с при 20°C, наиболее предпочтительно от 80 до 300 мПа·с при 20°C.

Помимо того, что составы согласно настоящему изобретению являются простыми и высокоэффективными составами с контролируемым высвобождением, они имеют то преимущество, что они могут быть представлены в форме, которая не требует смешивания или продолжительной подготовки перед введением. Так, в одном из вариантов реализации составы согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме, готовой для введения. Такая форма может быть представлена в запаянной ампуле или аналогичной емкости или в предварительно наполненном устройстве для введения, таком как предварительно наполненный шприц или картридж. В целом, такое устройство содержит одну дозу и необязательно средства для изменения вводимой дозы в соответствии с потребностями субъекта (такие как метки объема). Такие предварительно наполненные устройства очевидно образуют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Инъекционные составы согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме, готовой для введения, поскольку, в одном из вариантов реализации они могут быть стабильными при хранении в такой форме, готовой для введения. Стабильность при хранении обычно означает, что состав согласно настоящему изобретению теряет менее 20%, предпочтительно менее 10%, более предпочтительно менее 5% содержания бупренорфина после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца, предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев, более предпочтительно по меньшей мере 12 месяцев. Такое хранение предпочтительно осуществляют при 2-8°C, более предпочтительно при 25°C.

При введении субъекту составы согласно настоящему изобретению предпочтительно образуют композиции с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению. Как правило, это происходит при приведении в контакт с жидкостью организма. Такие субъекты представляют собой животных, обычно млекопитающих и наиболее предпочтительно людей.

Было неожиданно установлено, что несмотря на простоту составов согласно настоящему изобретению и отсутствие принципиальной необходимости в изменении фазы при введении, композиции с контролируемым высвобождением согласно настоящему изобретению высвобождают бупренорфин очень контролируемым образом, при условии содержания в них по меньшей мере 16% бупренорфина. Иллюстрация этого факта представлена ниже на фиг. 1.

После введения субъекту инъекционного жидкого состава (описанного в любом из соответствующих вариантов реализации) один раз в месяц в течение по меньшей мере 6 месяцев средние (усредненные) *Stm* и *Stax* (предпочтительно, в группе из по меньшей мере 10 субъектов) в равновесном состоянии находятся в пределах диапазона от 0,3 до 12 нг/мл, предпочтительно от 0,4 до 5 нг/мл. Это обеспечивает возможность весьма эффективного сохранения терапевтического диапазона бупренорфина и значительно улучшает восприятие субъектом.

Составы согласно настоящему изобретению теряют компонент растворителя b) при введении и мо-

гут поглощать, по меньшей мере, небольшое количество воды. Следовательно, такие композиции после инъекции могут содержать:

- a) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую по меньшей мере 50% триациллипидов;
- b) необязательно, по меньшей мере, кислородсодержащий органический растворитель;
- c) по меньшей мере 16 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина;
- d) необязательно по меньшей мере одну водную жидкость.

Очевидно, что все компоненты a)-c) соответствуют компонентам, описанным в настоящем документе для любого аспекта или варианта реализации настоящего изобретения. Водный компонент d) при его наличии обычно представляет собой водную жидкость организма.

Все инъекционные составы, описанные в настоящем документе, могут применяться в терапии. Такая терапия предназначена для любого патологического состояния, для которого показан бупренорфин, в частности в течение продолжительного периода времени. Такие показания включают боль, в частности хроническую боль, включая послеоперационную боль, раковую боль и боль вследствие дегенеративных заболеваний, таких как артрит. Наиболее важно, что такие показания включают лечение или поддержание при опиоидной зависимости или абстиненции. Терапия опиоидной зависимости обычно включает несколько фаз лечения, включая "индукцию", "стабилизацию" и "поддержание". Составы согласно настоящему изобретению могут быть использованы на любой такой фазе и/или, при необходимости, при постепенном снижении дозы. Благодаря продолжительному эффекту контролируемого высвобождения, составы и композиции согласно настоящему изобретению являются весьма подходящими для поддерживающей фазы. Так, субъекты, принимающие частые инъекции (например, ежедневные инъекции) или сублингвальные препараты бупренорфина для лечения опиоидной зависимости, могут перейти на прием составов согласно настоящему изобретению для фазы стабилизации и/или поддерживающей фазы лечения.

Помимо применения при лечении опиоидной зависимости, составы бупренорфина согласно настоящему изобретению могут быть использованы в терапии, связанной с зависимостью от других веществ, включая кокаин.

С учетом вышесказанного, в настоящем изобретении дополнительно представлены способы лечения человека или животного (такого как описано в настоящем документе), включающие введение любого из составов, описанных в настоящем документе. Такой способ обычно предназначен для лечения любых патологических состояний, для которых показан бупренорфин. Они включают все патологические состояния и терапии, рассмотренные в любом аспекте или варианте реализации настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение иллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры и прилагаемые графические материалы.

#### **Краткое описание графических материалов**

На чертеже представлены нормированные по дозе концентрации бупренорфина (BUP) в плазме после подкожного введения крысам составов A1 и C1 (из примеров 1 и 3, соответственно). Точки данных представляют средние значения и стандартное отклонение в виде "усов" (N=6).

#### **Примеры**

Пример 1. Композиция, содержащая бупренорфин в форме основания, кунжутное масло и N-метилпирролидон (NMP)

Композицию в соответствии с табл. 1 получали взвешиванием 2,03 г бупренорфина в форме основания, 1,80 г NMP и 2,17 г кунжутного масла в стеклянном флаконе для инъекций объемом 10 мл. Флакон закрывали резиновой пробкой, покрытой Flurotec®, и алюминиевой обжимной крышкой, затем посредством переворачивания перемешивали содержимое при комнатной температуре до получения жидкого, прозрачного и однородного состава. В заключение состав подвергали фильтрованию через стерильную мембрану Millex®-GV с размером ячеек 0,22 мкм (Millipore) под давлением азота.

Таблица 1. Композиция бупренорфина, триглицерида и растворителя (мас.%)

Состав	Бупренорфин	Кунжутное масло	NMP
A1	33,8	36,2	30,0

NMP=N-метилпирролидон

Пример 2. Композиции, содержащие бупренорфин в форме основания, триглицериды и растворители

Композиции в соответствии с табл. 2 получали взвешиванием необходимого количества бупренорфина в форме основания, триглицерида и растворителя в стеклянных флаконах для инъекций объемом 4 мл. Флаконы закрывали резиновыми пробками, покрытыми Flurotec®, и алюминиевой обжимной крышкой, а затем посредством переворачивания перемешивали содержимое при комнатной температуре.

Таблица 2. Композиция бупренорфина, триглицерида и растворителя (мас.%)

Состав	Бупренорфин	Кунжутное	Касторовое	МСТ	NMP	DMSO
		масло	масло			
B1	33,8	-	36,2	-	-	30,0
B2	25,4	-	44,6	-	-	30,0
B3	16,9	-	63,1	-	-	20,0
B4	40,0	-	20,0	-	-	40,0
B5	25,4	44,6	-	-	30,0	-
B6	16,9	63,1	-	-	20,0	-
B7	40,0	20,0	-	-	40,0	-
B8	33,8	-	-	36,2	30,0	-
B9	25,4	-	-	44,6	30,0	-
B10	16,9	-	-	63,1	20,0	-
B11	40,0	-	-	20,0	40,0	-

DMSO = Диметилсульфоксид

NMP = N-метилпирролидон

МСТ = Триглицериды средней длины цепи

(например, Labrafac Lipophile WL 1349, Gattefossé, Франция)

Пример 3. Композиция, содержащая малое количество бупренорфина в форме основания, триглицерид и растворитель

Композицию в соответствии с табл. 3 получали взвешиванием 0,0424 г бупренорфина в форме основания, 0,400 г этанола и 3,558 г касторового масла в стеклянном флаконе для инъекций объемом 10 мл. Флакон закрывали резиновой пробкой, покрытой Flurotec®, и алюминиевой обжимной крышкой, затем посредством переворачивания перемешивали содержимое при комнатной температуре до получения жидкого, прозрачного и однородного состава. В заключение состав подвергали фильтрованию через стерильную мембрану Millex-GP с размером ячеек 0,22 мкм (Millipore) под давлением азота.

Таблица 3. Композиция бупренорфина, триглицерида и растворителя (мас.%)

Состав	Бупренорфин	Касторовое масло	EtOH
C1	1,06	88,94	10,00

EtOH = Этанол

Пример 4. Фармакокинетика составов, содержащих бупренорфин в форме основания, триглицериды и растворители, у крыс

Составы A1 (см. пример 1) и C1 (см. пример 3) подкожно вводили крысам в дозах 30 и 2 мг/кг, соответственно (N=6 на группу). До 14 дня после введения дозы собирали образцы крови. Концентрации в плазме определяли так, как описано ниже, и соответствующие нормированные по дозе фармакокинетические профили представлены на фиг. 1. Можно видеть, что состав A1 обеспечивает быстрое начало высвобождения бупренорфина с последующими стабильными концентрациями бупренорфина в плазме. Напротив, содержание бупренорфина в плазме снижалось быстрее после первоначального пика в случае применения состава C1 с низким содержанием бупренорфина. Таким образом, можно видеть, что состав A1 обеспечивает стабильные концентрации в плазме в течение всего периода исследования, тогда как уровни бупренорфина, высвобождаемые из состава C1 в течение того же периода, снижаются примерно на один порядок.

Протокол:

Составы A1 и C1 подкожно вводили крысам (самцам крыс Спрага-Дуоли MPF) в дозах 30 и 2 мг/кг, соответственно, и образцы крови собирали до введения дозы и через 1, 6 ч, 1, 2, 5, 8, 14 дней после введения дозы. Кровь объемом 0,25 мл собирали в экспериментальные пробирки, обработанные ЭДТК (Sariject® 3T-MQK, Terumo Medical Corporation), посредством кровопускания из подъязычной вены. Сразу после сбора образцы крови помещали на лед и центрифугировали (примерно 1500×g, при 5°C в течение 10 минут) в течение от 30 до 60 мин. Плазму переносили в пропиленовые экспериментальные пробирки объемом 0,5 мл (пробирки Эппендорфа с защелкивающейся крышкой, Fisher Scientific) и хранили при температуре ниже -70°C до проведения биоанализа. Концентрации в плазме определяли с помощью имеющегося в продаже набора для твердофазного иммуноферментного анализа, адаптированного для анализа бупренорфина в плазме крыс.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Инъекционный жидкий состав, содержащий:

а) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую более 90 мас.% триацил-липидов и содержащую по меньшей мере 50 мас.% триациллипидов, содержащих C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> ацильные группы, содержащие ноль, один или два центра ненасыщенности;

б) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель, содержащий по меньшей мере один амидный растворитель и/или по меньшей мере один сульфоксидный растворитель;

с) от 16 до 60 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина.

2. Инъекционный жидкий состав по п.1, образующий композицию с контролируемым высвобождением после введения в организм субъекта.

3. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, содержащий от более 21 до 60 мас.% бупренорфина или его солей (в расчете на свободное основание бупренорфина), предпочтительно от более 30 до 60% бупренорфина, предпочтительно от 31 до 50% бупренорфина.

4. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент а) составляет от 10 до 60 мас.% от общего количества состава.

5. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент а) содержит по меньшей мере 50 мас.% триглицеридов.

6. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент а) содержит по меньшей мере 60 мас.% триглицеридов.

7. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент а) содержит по меньшей мере 80 мас.% триглицеридов.

8. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанные триациллипиды содержат  $C_{16}$ - $C_{20}$  ацильные группы, выбранные из  $C_{16:0}$ ,  $C_{16:1}$ ,  $C_{18:0}$ ,  $C_{18:1}$ ,  $C_{18:2}$ ,  $C_{18:3}$  и/или  $C_{20:1}$  ацильных групп.

9. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент а) содержит по меньшей мере 60 мас.% триациллипидов, содержащих  $C_{16}$ - $C_{18}$  ацильные группы, имеющие ноль, один или два центра ненасыщенности.

10. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент б) присутствует в количестве от 15 до 50 мас.% состава, предпочтительно от 25 до 40 мас.%.

11. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент б) состоит из по меньшей мере одного амидного растворителя и/или по меньшей мере одного сульфоксидного растворителя.

12. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент б) содержит N-метил-2-пирролидон (NMP), диметилсульфоксид (ДМСО) или их смеси.

13. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором компонент б) состоит из N-метил-2-пирролидона (NMP), диметилсульфоксида (ДМСО) или их смесей.

14. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором состав представлен в готовой к применению форме.

15. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, имеющий вязкость от 20 до 600 мПа·с при 20°C, предпочтительно от 50 до 400 мПа·с при 20°C, наиболее предпочтительно от 60 до 300 мПа·с при 20°C.

16. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором указанный состав стабилен при хранении в готовой к применению форме.

17. Инъекционный жидкий состав по любому из предшествующих пунктов, в котором липидная матрица с контролируемым высвобождением а) по существу состоит из триациллипидов.

18. Способ пролонгированной доставки бупренорфина в организм человека или животного, не являющегося человеком, включающий введение инъекционного жидкого состава, содержащего:

а) липидную матрицу с контролируемым высвобождением, содержащую более 90 мас.% триациллипидов и содержащую по меньшей мере 50 мас.% триациллипидов, содержащих  $C_{16}$ - $C_{20}$  ацильные группы, содержащие ноль, один или два центра ненасыщенности;

б) по меньшей мере один кислородсодержащий органический растворитель, содержащий по меньшей мере один амидный растворитель и/или по меньшей мере один сульфоксидный растворитель; и

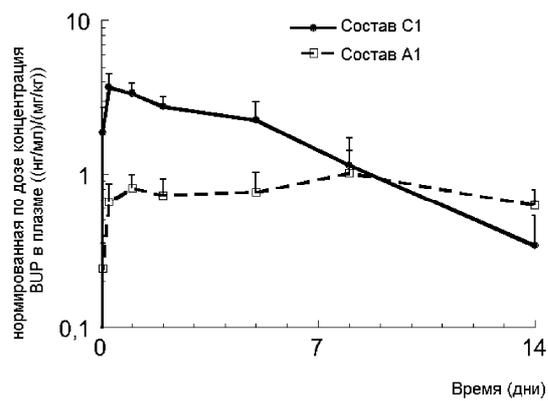
с) от 16 до 60 мас.% по меньшей мере одного активного агента, выбранного из бупренорфина и его солей, в расчете на свободное основание бупренорфина.

19. Способ лечения или профилактики субъекта, представляющего собой человека или животное, не являющееся человеком, включающий введение инъекционного жидкого состава по любому из пп.1-17, где указанный способ предназначен для лечения боли; для опиоидной поддерживающей терапии; для лечения опиоидной зависимости посредством детоксикации и/или поддерживающей терапии или для лечения или профилактики симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина.

20. Способ по п.19, где введение указанного инъекционного жидкого состава осуществляют не чаще чем один раз в 28 дней, предпочтительно один раз в 28-32 дня, один раз в 56-62 дня или один раз в 82-95 дней.

21. Способ по п.19 или 20, где указанный инъекционный жидкий состав содержит дозу от 20 до 600 мг бупренорфина (в расчете на свободное основание), предпочтительно от 30 до 300 мг, более предпочтительно от 40 до 140 мг.

22. Способ по любому из пп.19-21, где указанный инъекционный жидкий состав содержит дозу от 20 до 240 мг бупренорфина (в расчете на свободное основание) на месяц периода высвобождения и имеет период высвобождения от 1 до 4 месяцев.



Нормированные по дозе концентрации бупренорфина (BUP) в плазме после подкожного введения крысам составов А1 и С1. Точки данных представляют средние значения и стандартное отклонение в виде "усов" (N=6).

