

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034855**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.03.30

(21) Номер заявки
201590202

(22) Дата подачи заявки
2013.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(54) **ПРЕДШЕСТВЕННИК ДЕПО-ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩИЙ БУПРЕНОРФИН, И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПУТЕМ ЕГО ВВЕДЕНИЯ**

(31) 13/558,463; 61/806,185

(32) 2012.07.26; 2013.03.28

(33) US

(43) 2015.07.30

(86) PCT/EP2013/065855

(87) WO 2014/016428 2014.01.30

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

(56) WO-A2-2011154724
WO-A1-2006075125
US-A1-2005112188
US-A1-2011230569

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

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

(57) Предложен предшественник депо-препарата, содержащий: а) по меньшей мере один нейтральный липид с двумя ацильными группами и по меньшей мере один фосфолипид, массовое соотношение которых составляет от 5:95 до 95:5; б) от 15 до 45 мас.% по меньшей мере одного кислородсодержащего органического растворителя, выбранного из N-метил-2-пирролидона (NMP) и диметилсульфоксида (DMSO); в) от 21 до 55 мас.% по меньшей мере одного активного вещества, выбранного из бупренорфина в виде свободного основания или его солей, от количества предшественника депо-препарата в пересчёте на свободное основание бупренорфина; и где предшественник депо-препарата образует композицию депо-препарата при введении в организм субъекта. Предложен также способ лечения или профилактики человека или животного по медицинскому показанию, в случае которого назначаются опиоиды, включающий введение предшественника депо-препарата по изобретению, как он определен выше.

B1**034855****034855****B1**

Изобретение относится к предшественнику депо-препарата для приготовления *in situ* композиций бупренорфина с контролируемым высвобождением и к способу лечения или профилактики по медицинскому показанию, в случае которого назначаются опиоиды, с использованием указанного предшественника депо-препарата.

Многие биологически активные вещества, включая фармацевтические препараты, питательные вещества, витамины и так далее имеют "функциональное окно". Это означает, что существует диапазон концентраций, в пределах которого эти вещества будут оказывать некоторое заметное биологическое воздействие. Если концентрация в соответствующей части тела (например, локальная концентрация или наблюдаемая в сыворотке крови) становится ниже определенного уровня, данное вещество не может оказывать никакого благоприятного воздействия. Аналогичным образом, существует, в целом, верхний уровень концентрации, выход за пределы которого с увеличением концентрации не принесет никакой пользы. В некоторых случаях увеличение концентрации выше определенного уровня приводит к нежелательным или даже опасным последствиям.

Некоторые биологически активные вещества обладают продолжительным биологическим периодом полувыведения и/или характеризуются широким функциональным окном, и, таким образом, их можно вводить периодически, поддерживая функциональную биологическую концентрацию в течение значительного периода времени (например, от 6 ч до нескольких суток). В иных случаях скорость клиренса является высокой и/или функциональное окно является узким, и, таким образом, для поддержания биологической концентрации в пределах данного окна требуются регулярные (или даже непрерывные) дозы небольшого объема. Это может вызвать особые затруднения, если желательным или необходимым является применение пероральных путей введения (например, парентеральное введение). Кроме того, при некоторых обстоятельствах, как, например, при подгонке имплантатов (например, эндопротезы суставов или зубные имплантаты), может отсутствовать доступ к зоне желаемого действия для повторного введения. Аналогичным образом, соблюдение пациентом режима лечения может ограничивать то обстоятельство, насколько регулярно и/или как часто можно производить введение. В таких случаях однократное введение должно обеспечить поступление активного вещества на терапевтическом уровне в течение продолжительного периода, а в некоторых случаях в течение всего периода, на протяжении которого необходимо действие.

В случае опиоидного активного вещества ситуация может быть сложной. Для облегчения боли опиоиды вводят только в необходимом объеме из-за возникновения риска зависимости, но для эффективного купирования боли часто требуется, по меньшей мере, фоновый уровень постоянного введения. Кроме того, существует довольно высокий административный барьер для поставки опиоидов из-за возникновения опасности незаконного применения. Наличие учреждения с возможностью введения опиоидов пролонгированного действия для применения в ситуациях, в которых необходимо неизбежно облегчить боль в течение нескольких суток (например, облегчение послеоперационной боли, облегчение боли, связанной с раковым заболеванием и/или облегчение хронической боли, такой как хроническая боль в спине), следовательно, может обеспечить улучшение состояния пациента и уменьшение нагрузки, накладываемой на работников здравоохранения.

Ситуация, связанная с введением опиоидов людям с любой формой опиоидной зависимости, является еще более сложной. Опиоиды часто назначают для того, чтобы избежать или ослабить симптомы отмены у людей с опиоидной зависимостью, но такие субъекты могут вести образ жизни, который затрудняет ежедневное введение препарата работником здравоохранения. В случае применения такого режима соблюдение пациентом режима лечения, следовательно, может быть проблематичным. Некоторые фармацевтические препараты могут поставляться пациенту для самостоятельного введения, но риск противозаконного применения является таковым, что опиоиды обычно не поставляются таким путем. В ежедневно поставляемых препаратах содержится относительно высокая доза, требуемая для обеспечения функциональной концентрации в плазме крови, и это увеличивает риск незаконного применения.

Для замедленного высвобождения биологически активных веществ были использованы и предложены различные способы. Такие способы включают применение медленно высвобождающихся композиций для перорального применения, таких как таблетки, покрытые оболочкой, препараты, предназначенные для постепенной абсорбции, такие как трансдермальные пластыри и имплантаты, обеспечивающие медленное высвобождение лекарственного вещества, такие как "стержни", имплантированные под кожу.

Был предложен один способ обеспечения постепенного высвобождения биоактивного вещества - так называемая "депо" инъекция. В этом способе лекарственную форму из биоактивного вещества составляют с применением носителей, обеспечивающих постепенное высвобождение активного вещества на протяжении нескольких часов или суток. В их основе часто лежит разлагающаяся матрица, которая постепенно распределяется в организме с высвобождением активного вещества.

Препарат с контролируемым высвобождением, особенно в готовой форме, которая поддается введению посредством простой инъекции, дает целый ряд потенциальных преимуществ, в частности при лечении и ведении пациентов с опиоидной зависимостью. Такой препарат можно вводить под контролем работника сферы здравоохранения для минимизации риска незаконного применения и это занимает минимальное количество времени работника, поскольку введение производится редко (например, один раз в

месяц). Готовые к применению препараты дополнительно не требуют длительного приготовления.

Наиболее распространённые способы из традиционных способов депо-инъекции основаны на полимерных депо-системах. Обычно она представляет собой биоразлагаемый полимер, такой как полимер молочной кислоты (PLA) и/или сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA), и может находиться в форме раствора в органическом растворителе, преполимера, смешанного с катализатором, инкапсулированных полимерных частиц или полимерных микросфер. Полимер или полимерные частицы удерживают активное вещество и постепенно разрушаются, высвобождая данное вещество посредством медленной диффузии и/или по мере абсорбции матрицы. Примеры таких систем включают системы, описанные в US 4938763, US 5480656 и US 6113943, и могут приводить к доставке активных веществ в течение вплоть до нескольких месяцев.

Одна альтернатива более распространенным депо-системам на основе полимеров была предложена в US 5807573. Там предложена система на основе липидов, состоящая из диацилглицерина, фосфолипида и необязательно воды, глицерина, этиленгликоля или пропиленгликоля, с получением системы для введения в обращенной мицеллярной фазе "L₂" или кубической жидкокристаллической фазе. Поскольку эта депо-система образована из хорошо переносимых на физиологическом уровне диацилглицеринов и фосфолипидов и не допускает образование продуктов разрушения полимерных систем в виде молочной или гликолевой кислот, эта система с меньшей вероятностью будет вызывать воспаление в области инъекции. Однако жидкокристаллические фазы имеют высокую вязкость, а фаза L₂ также может быть слишком вязкой с точки зрения удобства применения. Авторы US 5807573 также не предоставляют никаких данных по оценке профиля высвобождения препарата *in vivo*, и, таким образом, не ясно, имеется ли фаза первоначального "всплеска" или нет.

Применение неламеллярных фазовых структур (таких как жидкокристаллические фазы) в доставке биологически активных веществ в настоящее время является довольно распространенным. Такие структуры формируются, когда амфифильное соединение взаимодействует с растворителем, поскольку амфифильное вещество имеет и полярные, и неполярные группы, которые кластеризуются с образованием полярных и неполярных областей. Эти области могут обеспечивать эффективную солюбилизацию и полярных, и неполярных соединений. В дополнение к этому многие структуры, образуемые амфифильными веществами в полярных и/или неполярных растворителях, имеют очень значительную площадь полярной/неполярной границы, на которой могут быть адсорбированы и стабилизированы другие амфифильные соединения. Амфифильные вещества также можно вводить в состав для защиты, по меньшей мере до некоторой степени, активных веществ от агрессивной биологической среды, включая ферменты, и вследствие этого обеспечивать преимущественный контроль над стабильностью и высвобождением активного вещества.

Образование неламеллярных областей на фазовых диаграммах амфифильное вещество (например, липид)/вода, амфифильное вещество/масло и амфифильное вещество/масло/вода является хорошо известным явлением. Такие фазы включают жидкокристаллические фазы, такие как кубическая P, кубическая D, кубическая G и гексагональные фазы, которые на молекулярном уровне представляют собой жидкость, но характеризуются в значительной степени дальним порядком, и фазу L₃, которая содержит многообразно взаимосвязанную непрерывную в обоих направлениях сеть двухслойных пластов, которые являются неламеллярными, но не имеют дальнего порядка жидкокристаллических фаз. В зависимости от кривизны их амфифильных пластов эти фазы можно описать как нормальные (средняя кривизна в направлении неполярной области) или обращенные (средняя кривизна в направлении полярной области).

Неламеллярные жидкокристаллические и фазы L₃ являются термодинамически стабильными системами. Иными словами, они представляют собой не просто метастабильные образования, способные разделяться на компоненты и/или вновь организовываться в слои, ламеллярные фазы и тому подобное, но являются термодинамически стабильной формой существования смеси липид/растворитель.

Наряду с высокой эффективностью известных липидных депо-препаратов имеются определенные аспекты, в случае которых их эффективность меньше идеальной. Один аспект, в отношении которого депо-препараты зачастую можно улучшить - это вводимый объем. Поскольку введение осуществляется нерегулярно, для введения необходимо применять сравнительно высокое абсолютное количество активного вещества, причем в объеме инъекции также должна содержаться матрица, обеспечивающая контролируемое высвобождение (например, полимерный или липидный депо-препарат). Уменьшение объема инъекции способствует более быстрому и комфортному для пациента введению и положительно сказывается на соблюдении пациентом режима лечения. Однако дозы обычно ограничены уровнем, до которого активное вещество можно включать в состав смеси предшественника депо-препарата. Следовательно, было бы значительным преимуществом получить предшественник препарата, в котором могли бы содержаться большие уровни опиоидного активного вещества, такого как бупренорфин, с сохранением свойств, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

Как указано выше, одним классом активных веществ, имеющих особую ценность в качестве депо-или медленно высвобождающихся препаратов, являются опиоиды. Термин "опиоиды" в данном контексте охватывает класс полусинтетических и полностью синтетических соединений природного происхождения, которые характеризуются агонистическими и/или антагонистическими свойствами в отношении

по меньшей мере одного опиоидного рецептора. Опиоиды представляют очень большую медицинскую ценность, будучи высокоэффективными анальгетиками. Их обычно применяют для облегчения боли после серьёзных травм и/или медицинских процедур и для применения их с этой целью может представлять ценность пролонгированное введение с постоянной концентрацией или постепенно снижающейся концентрацией активного вещества с учетом стадии процесса выздоровления и восстановления на протяжении многих суток или недель.

К сожалению, может развиваться толерантность и физиологическая зависимость от опиоидов, и это может приводить к поведенческой аддикции, особенно когда применяют быстродействующие опиоиды и/или имеет место злоупотребление лекарствами. Кроме того, злоупотребление опиоидами - обычное явление, возникающее вследствие эйфорических эффектов, которые могут быть вызваны их неожиданным введением. Абстиненция от опиоидов в случае развития зависимости может быть неприятной, особенно от быстродействующих опиоидов, которыми обычно злоупотребляют, таких как диацетилморфин (героин) или фентанил. Один подход, который способствует восстановлению наркоманов, таким образом, заключается в переводе их с быстродействующих опиоидов на медленнодействующие лекарственные средства, которые можно реже принимать, не вызывая симптомов отмены. Пациентам затем может быть предоставлен медленнее действующий опиоид на поддерживающем уровне или их могут постепенно отучать от этого посредством плавного уменьшения продолжительности дозового режима.

Типичными кандидатами для применения в качестве этого медленнее действующего "заменяющего опиоиды" лекарственного средства являются метадон и бупренорфин, и исследования показали, что они могут значительно сокращать вероятность рецидива у восстанавливающихся наркоманов. Одним из преимуществ этих опиоидов по сравнению со злоупотребляемыми веществами является то, что они, в целом, не требуют такого частого введения для того, чтобы избежать появления синдромов отмены. Метадон, например, необходимо вводить ежедневно тогда, как применение бупренорфина с периодом полувыведения 37 ч подразумевает, что однократная доза в случае некоторых пациентов является эффективной в течение 1-2 суток или дольше. Также доступны пластыри с бупренорфином, применяемые каждую неделю, хотя в настоящее время они предназначены для применения при купировании боли, а не при сдерживании привыкания, и обладают ограниченной биодоступностью. Следовательно, используют избыток лекарственного средства, а использованные пластыри могут неправильно применять и применять не по назначению.

Два основных способа введения этих медленно действующих опиоидов при терапии наркозависимых представляют собой "детоксикацию", при которой вводится постепенно снижаемая доза на протяжении около 2 недель, и "поддержание", при котором вводится постоянная доза на протяжении более продолжительного периода, обычно несколько месяцев. В обоих этих случаях и в случае любого из известных опиоидных препаратов, в целом, требуется частое введение, которое, в свою очередь, требуется постоянного соблюдения пациентом режима лечения. Очевидно, что значительным преимуществом было бы предоставление медленно высвобождающихся препаратов, которые можно было бы вводить в редких случаях и обеспечить профиль лекарственного средства, характеризующийся постоянной или постепенно снижающейся концентрацией, для обеспечения постепенной детоксикации или более продолжительного поддержания, не требующего частого введения.

Предыдущие липидные депо-препараты бупренорфина (например, US 8236755) являются высокоэффективными, но максимум предусматривают приблизительно всего лишь 9% концентрацию бупренорфина по массе. Лекарственные формы полимерных систем, таких как WO 2001/154724, были составлены с применением вплоть до 20% бупренорфина, но остается возможность получения предшественников препаратов с повышенными уровнями содержания лекарственного средства.

Авторы настоящего изобретения в данном исследовании установили, что путем соответствующего выбора компонентов препарат-предшественник, содержащий определенные опиоидные активные вещества, в частности бупренорфин, может быть приготовлен с большей концентрацией активного вещества, чем было ранее продемонстрировано, с сохранением эффекта контролируемого высвобождения препарата. Некоторые из этих предшественников препаратов (препаратов-предшественников) являются простыми в изготовлении, поддаются стерилизации фильтрацией, имеют низкую вязкость (обеспечивающую легкое и менее болезненное введение), обеспечивают высокую биодоступность активного вещества (соответственно, позволяя применять меньшее общее количество опиоида) и/или обеспечивают возможность эффективного контроля дозы посредством контроля концентрации активного вещества и/или объема инъекции.

В первом аспекте в настоящем изобретении, таким образом, предложен предшественник депо-препарата, содержащий:

- а) i) по меньшей мере один нейтральный липид с двумя ацильными группами; и
- ii) по меньшей мере один фосфолипид, где массовое соотношение (i):(ii) составляет от 5:95 до 95:5;
- б) от 15 до 45 мас.% по меньшей мере одного кислородсодержащего органического растворителя, выбранного из N-метил-2-пирролидона (NMP) и диметилсульфоксида (DMSO);
- в) от 21 до 55 мас.% по меньшей мере одного активного вещества, выбранного из бупренорфина в виде свободного основания или его солей, от количества предшественника депо-препарата в пересчёте на

свободное основание бупренорфина; и

где предшественник депо-препарата образует композицию депо-препарата при введении в организм субъекта.

Предпочтительно по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из бупренорфина и его солей, присутствует на уровне более 30 мас.% от количества предшественника депо-препарата, в пересчёте на свободное основание бупренорфина.

В предпочтительном воплощении предшественника депо-препарата по изобретению указанный нейтральный липид с двумя ацильными группами содержит по меньшей мере 50 мас.% нейтральных липидов с двумя ацильными группами, имеющих C16-C18 ацильные группы, причем в таких группах не содержится ни одной ненасыщенной связи или содержится одна или две ненасыщенные связи.

Предпочтительно компонент (i) состоит из диацилглицеринов, где указанные диацилглицерины содержат по меньшей мере 80% глицериндиолеата, еще более предпочтительно, где указанные диацилглицерины содержат, по существу, 100% глицериндиолеата.

В еще одном предпочтительном воплощении предшественника депо-препарата, как он определен выше, указанный фосфолипид содержит по меньшей мере 50 мас.% фосфолипидов, содержащих C16-C18 ацильные группы, причем в таких группах не содержится ни одной ненасыщенной связи или содержится одна или две ненасыщенные связи.

Предпочтительно компонент ii) содержит по меньшей мере 80% фосфатидилхолина, еще более предпочтительно компонент (ii) состоит, по существу, из фосфатидилхолина.

В еще одном предпочтительном воплощении предшественника депо-препарата по изобретению, как он определен выше, компонент б) дополнительно содержит по меньшей мере один растворитель, выбранный из спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, амидов и сульфоксидов.

В наиболее предпочтительном воплощении компонент б) состоит из N-метил-2-пирролидона (NMP).

Согласно одному воплощению предшественник депо-препарата, как он определен выше, содержит дозу бупренорфина в диапазоне от 10 до 200 мг в пересчёте на свободное основание бупренорфина, более предпочтительно содержит дозу бупренорфина в диапазоне от 20 до 200 мг в пересчёте на свободное основание бупренорфина, еще более предпочтительно содержит дозу бупренорфина в диапазоне от 40 до 140 мг в пересчёте на свободное основание бупренорфина.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению предшественник депо-препарата по изобретению содержит 25 мас.% или более бупренорфина от количества предшественника депо-препарата, в пересчёте на свободное основание бупренорфина, более предпочтительно содержит 30 мас.% или более бупренорфина от количества предшественника депо-препарата, в пересчёте на свободное основание бупренорфина.

Также предпочтительным является предшественник депо-препарата по изобретению, как он определен выше, в котором массовое соотношение компонентов (i):(ii) составляет от 40:60 до 80:20, более предпочтительно от 50:50 до 70:30.

Наиболее предпочтительным является предшественник депо-препарата по изобретению, который содержит:

- а) i) 15-25 мас.% глицериндиолеата; ii) 10-25 мас.% фосфатидилхолина;
- б) 20-35 мас.% N-метил-2-пирролидона (NMP); и
- в) 31-40 мас.% бупренорфина или его солей, в пересчёте на свободное основание бупренорфина.

Еще в одном аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения или профилактики человека или животного по медицинскому показанию, в случае которого назначаются опиоиды, включающий введение предшественника депо-препарата по изобретению, как он определен выше.

Целесообразно указанный способ использовать для лечения боли, для поддерживающей терапии опиоидами, или для лечения опиоидной зависимости путем детоксикации и/или поддержания, или для лечения или профилактики симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина.

Согласно предпочтительному воплощению указанный способ включает введение предшественника депо-препарата по изобретению, как он определен выше, один раз в месяц.

Согласно еще одному предпочтительному воплощению указанный способ включает перевод субъекта с принимаемой ежедневно сублингвальной формы бупренорфина на препарат бупренорфина с пролонгированным высвобождением, включающий ежемесячное введение указанному субъекту предшественника депо-препарата бупренорфина по изобретению, содержащего от 0,5 до 3 его предыдущих суточных доз сублингвальной формы бупренорфина.

Предшественник депо-препарата по изобретению будет формировать композицию депо-препарата *in situ* при введении в организм субъекта. Это, как правило, будет осуществляться путем поглощения жидкости на водной основе с образованием структурированной (например, жидкокристаллической) фазы.

В настоящем изобретении также раскрыта композиция депо-препарата, образованная или образуемая из любого из предшественников депо-препаратов, описанных в данном документе.

Такая композиция депо-препарата, как правило, будет формироваться при воздействии предшественника депо-препарата по настоящему изобретению (такого как любой предшественник препарата в

любом варианте реализации изобретения или предпочтительном варианте реализации изобретения, описанном в данном документе) жидкости на водной основе *in vivo*. Подвержение воздействию такой жидкости на водной основе, в целом, будет приводить к выходу растворителя и/или добавлению воды в предшественник препарата и может приводить к фазовому переходу, такому как из раствора в твердую фазу (осаждение) или из фазы с низкой вязкостью, такой как раствор или фаза L₂, в фазу с высокой вязкостью, такую как жидкокристаллическая фаза.

В настоящем изобретении также раскрыт способ, обеспечивающий пролонгированное поступление бупренорфина в организм человека или животного, причем указанный способ включает введение предшественника депо-препарата по изобретению.

Способ введения, подходящий для указанного выше способа по настоящему изобретению, будет представлять собой способ, подходящий для состояния, которое необходимо лечить или корректировать. Парентеральное депо, таким образом, будет образовано посредством парентерального (например, подкожного или внутримышечного) введения. Биоадгезивная непарентеральная (например, местная) композиция депо-препарата может быть образована путем нанесения на поверхность кожи, слизистую оболочку и/или ногти, на глазную, назальную, оральную или внутреннюю поверхности, или в полости, такие как назальная, ректальная, вагинальная или буккальная полости, периодонтальный карман или полости, образованные после извлечения природной или имплантированной структуры, или перед введением имплантата (например, эндопротеза суставов, стента, косметического имплантата, зубного имплантата, зубной пломбы или другого имплантата).

Поскольку ключевые лечебные свойства опиоидов заключаются в анальгезии и применении при детоксикации и/или поддерживающей терапии опиоидной зависимости, препараты, как правило, будут предназначаться для системной абсорбции, хотя облегчение местной боли можно обеспечивать опиоидами, и они дополнительно представляют ценность для подавления кашля (особенно кодеин и гидрокодон), подавления диареи, страха вследствие затруднения дыхания (особенно оксиморфон) и антидепрессии (особенно бупренорфин). Для этих целей могут быть применены соответствующие способы введения, такие как биоадгезивные обезболивающие гели от местной боли или неабсорбируемые пероральные композиции для подавления диареи.

В настоящем изобретении также раскрыт способ формирования композиции депо-препарата, включающий подвержение предшественника депо-препарата по изобретению воздействию жидкости на водной основе *in vivo*.

Подходящими жидкостями на водной основе, в частности, являются биологические жидкости, которые указаны в данном документе. Подвержение воздействию жидкости "*in vivo*", очевидно, может происходить внутри тела или полости тела или может происходить на поверхности тела, такой как поверхность кожи, в зависимости от природы композиции.

В настоящем изобретении также раскрыт способ формирования предшественника депо-препарата, подходящего для введения опиоидного биологически активного вещества субъекту (предпочтительно, млекопитающему), причем указанный способ включает формирование смеси из компонентов а) и б); и растворение или диспергирование бупренорфина в смеси или по меньшей мере в одном из компонентов а) или б) до формирования смеси с низкой вязкостью. Данный способ может дополнительно включать стерилизацию, такую как стерилизующая фильтрация.

В данном контексте термин "смеси с низкой вязкостью" использован для обозначения смеси, которую можно без труда вводить субъекту и, в частности, без труда вводить при помощи устройства, собранного из стандартного шприца и иглы. На это может указывать, например, возможность дозирования из одноразового шприца на 1 мл через иглу 23-го калибра (22 AWG/0,635 мм диаметр) посредством ручной регулировки давления. В дополнительном предпочтительном варианте реализации изобретения смесь с низкой вязкостью должна представлять собой смесь, способную проходить через стандартную мембрану для стерилизующей фильтрации, такую как 0,22 мкм шприцевой фильтр. В других предпочтительных вариантах реализации изобретения можно дать аналогичное функциональное определение для подходящей вязкости, как вязкость препарата-предшественника, обеспечивающая возможность распыления с применением компрессорного насоса или устройства для распыления под давлением с применением традиционного оборудования для распыления. Типичный диапазон подходящих вязкостей будет составлять, например, от 0,1 до 5000 МПа, предпочтительно от 1 до 1000 МПа, при 20°C (например, от 10 до 1000 МПа или от 50 до 1000 МПа при 20°C).

Отмечалось, что путем добавления небольших количеств растворителя с низкой вязкостью, как указано в данном документе, можно обеспечить очень значительное изменение вязкости особенно для липидных препаратов (которые описаны в данном документе). Как указано в примере 11, приведенном ниже, например, добавление только 5% растворителя (в случае примера 11, этанол) может снизить вязкость липидной смеси на несколько порядков величины. Добавление 10% растворителя может вызывать еще больший эффект. Для достижения этого нелинейного, синергетического эффекта в процессе снижения вязкости важно, чтобы применяли растворитель с соответствующей низкой вязкостью и подходящей полярностью. Такие растворители включают растворители, описанные в данном документе ниже.

Особенно предпочтительными примерами смесей с низкой вязкостью являются молекулярные рас-

творы (и полимерных предшественников депо-препаратов, и липидных предшественников препаратов), суспензии микрогранул (полимерных матриц) и/или изотропные фазы, такие как фазы L_2 и/или L_3 (липидных предшественников препаратов). Как описано выше, L_3 представляет собой неламеллярную фазу, состоящую из взаимосвязанных пластов, которая имеет некоторую фазовую структуру, но не имеет упорядоченности дальнего порядка, присущей жидкокристаллической фазе. В отличие от жидкокристаллических фаз, которые, в целом, являются высоковязкими, фазы L_3 имеют более низкую вязкость. Очевидно, что смеси, состоящие из фазы L_3 и молекулярного раствора и/или частиц фазы L_3 , суспендированных в основном объеме молекулярного раствора, состоящего из одного или более компонентов, также являются подходящими. Фаза L_2 представляет собой так называемую "обращенную мицеллярную" фазу или микроэмульсию. Наиболее предпочтительными смесями с низкой вязкостью являются молекулярные растворы, фазы L_3 и их смеси. Фазы L_2 являются менее предпочтительными, за исключением фаз набухания L_2 , которые описаны в данном документе.

Одним из значительных преимуществ липидных предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению является то, что компоненты i) и ii) можно ввести в состав в широком диапазоне соотношений. В частности, можно приготовить и применять предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению, имеющие значительно более высокое соотношение фосфолипида к нейтральному липиду с двумя ацильными группами, чем это было достижимо ранее, в отсутствие опасности разделения фаз и/или неприемлемо высоких уровней вязкостей в предшественнике депо-препарата. Массовые соотношения компонентов i):ii), таким образом, могут находиться в диапазоне от около 5:95 вплоть до 95:5. Предпочтительные соотношения, в целом, будут находиться в диапазоне от 90:10 до 20:80 и, более предпочтительно, от 85:15 до 30:70. Очень подходящим диапазоном является i):ii) в соотношении от 40:60 до 80:20, особенно около 50:50, например от 45:55 до 60:40. В одном предпочтительном варианте реализации изобретения по настоящему изобретению присутствует большая доля компонента ii), чем компонента i). Т.е. массовое соотношение i):ii) находится ниже 50:50, например от 48:52 до 2:98, предпочтительно от 40:60 до 10:90 и, более предпочтительно, от 35:65 до 20:80. В альтернативном и очень ценном варианте реализации изобретения компонент i) может присутствовать в равном или большем количестве в сравнении с компонентом ii). В таком варианте реализации изобретения компоненты могут присутствовать, например, в массовом соотношении i) к ii), составляющем от 50:50 до 80:20. Соотношение от 50:50 до 70:30 также может быть подходящим.

Общее количество компонента а) в препарате, как правило, будет составлять от 20 до 70%, как, например, от 30 до 60 мас.% на основе общей массы препарата.

Количество компонента б) в препаратах-предшественниках по настоящему изобретению, по меньшей мере, будет достаточным для получения смеси с низкой вязкостью (например, молекулярный раствор, см. выше) компонентов а), б) и активного вещества бупренорфина, и его можно без труда определить для любой конкретной комбинации компонентов стандартными способами. Фазовое поведение липидных препаратов можно проанализировать посредством таких методов, как визуальное наблюдение в комбинации с поляризационной световой микроскопией, ядерным магнитным резонансом, рентгеновским анализом или дифракцией нейтронов и крио-трансмиссионной электронной микроскопией (крио-ТЭМ) для анализа растворов, фаз L_2 или L_3 или жидкокристаллических фаз. Вязкость можно непосредственно измерить стандартными способами. Как описано выше, соответствующей практической вязкостью является вязкость, которая обеспечивает возможность эффективного введения посредством шприца и, в частности, обеспечивает возможность стерилизации фильтрацией. Это можно без труда оценить, как указано в данном документе.

Ключевым признаком настоящего изобретения является возможность включения в состав более высокого уровня активного вещества - бупренорфина (например, бупренорфина или его соли), чем отмечалось ранее. Авторы настоящего изобретения заметили, что возможность того, чтобы смесь с низкой вязкостью содержала активное вещество - бупренорфин, значительно повышается за счет включения по меньшей мере одного амидного растворителя в компонент б). Соответственно, компонент б) предпочтительно содержит N-метил-2-пирролидон. Для сравнения, например, в липидном препарате, приготовленном с применением этанола в качестве компонента б), обычно может растворяться вплоть до 9% активного вещества - бупренорфина. Когда применяют амидный растворитель, такой как NMP, растворимость может увеличиваться до 35% или более с сохранением значимого профиля высвобождения.

Масса компонента растворителя б), включенного в состав предшественника препарата, сильно будет зависеть от типа препарата с замедленным высвобождением а), который используется. Уровень растворителя, который обычно применяют для препарата с контролируемым высвобождением на основе липидов, в целом, составляет от около 0,5 до 50% от общей массы предшественника депо-препарата. В случае высококонцентрированных композиций по настоящему изобретению это соотношение предпочтительно составляет (особенно в случае инъекционных депо) от 20 до 40% и более предпочтительно от 20 до 38% или от 25 до 35 мас.%. Очень подходящим диапазоном является диапазон около 30%, например от 15 до 45%. В одном варианте реализации изобретения предложены предшественник препарата и соответствующий способ получения депо-препарата, в котором интервал введения равен одной дозе каждый месяц, а содержание растворителя составляет $30 \pm 10\%$.

Компонент "i)", который указан в данном документе, представляет собой компонент нейтрального липида, содержащий полярные группы "головки", а также неполярные "хвостовые" группы. В целом, участки головки и хвоста липида соединяются посредством сложноэфирного остатка, но это присоединение может происходить посредством эфирной, амидной, углерод-углеродной связи или другого вида присоединения. Предпочтительные полярные группы головки являются неионными и включают полиолы, такие как глицерин, диглицерин и остатки сахаров (как, например, на основе инозитольных и гликозильных остатков); и сложные эфиры полиолов, такие как ацетатные или сукцинатные сложные эфиры. Предпочтительными полярными группами являются глицерин и диглицерин, особенно глицерин.

Компонент диацилглицерина i) будет включать глицерин и две ацильные цепи, которые указаны в данном документе. Предпочтительные аспекты изобретения, которые указаны в данном документе, будут применяться соответствующим образом.

В одном предпочтительном аспекте компонент i) представляет собой липид с двумя ацильными группами, в том смысле, что он содержит неполярные "хвостовые" группы. Две неполярные группы могут иметь одинаковое или разное число атомов углерода, и каждая из них, независимо, может быть насыщеннй или ненасыщеннй. Примеры неполярных групп включают C_6 - C_{32} алкильные и алкенильные группы, которые обычно присутствуют в виде сложных эфиров длинноцепочечных карбоновых кислот. Их часто описывают путем обозначения числа атомов углерода и числа ненасыщенных связей в углеродной цепи. Соответственно, $CX:Z$ означает углеводородную цепь, имеющую X атомов углерода и Z ненасыщенных связей. Примеры, в частности, включают капроиловые ($C6:0$), каприлоиловые ($C8:0$), каприловые ($C10:0$), лауроиловые ($C12:0$), миристоиловые ($C14:0$), пальмитоиловые ($C16:0$), фитаноиловые ($C16:0$), пальмитолеоиловые ($C16:1$), стеариоиловые ($C18:0$), олеоиловые ($C18:1$), элаидоиловые ($C18:1$), линолеоиловые ($C18:2$), линоленоиловые ($C18:3$), арахидоноиловые ($C20:4$), бегеноиловые ($C22:0$) и лигноцероиловые ($C24:9$) группы. Соответственно, типичные неполярные цепи основаны на жирных кислотах природных сложноэфирных липидов, включая капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, пальмитолиновую, стеариновую, олеиновую, элаидиновую, линолевую, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лигноцеровую кислоты или соответствующие спирты. Предпочтительными неполярными цепями являются пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты, особенно олеиновая кислота. В одном предпочтительном варианте реализации изобретения компонент i) содержит компоненты с $C16$ - $C18$ алкильными группами, причем, в частности, в таких группах не содержится ни одной или содержится одна или две ненасыщенные связи. В частности, компонент i) может содержать по меньшей мере 50% компонентов, имеющих такие алкильные группы.

Липид с двумя ацильными группами, когда его применяют как весь компонент "i)" или его часть, может быть синтетическим или может быть получен из очищенных и/или химически модифицированных природных источников, таких как растительные масла. В качестве компонента i) могут быть применены смеси, состоящие из любого числа липидов с двумя ацильными группами. Наиболее предпочтительно этот компонент будет включать по меньшей мере часть диацилглицерина (DAG), особенно глицериндиолеат (GDO). В одном предпочтительном варианте реализации изобретения компонент i) состоит из DAG. В качестве них может выступать DAG одного вида или смесь DAG. Наиболее предпочтительным примером является DAG, содержащий по меньшей мере 50%, предпочтительно по меньшей мере 80%, и даже содержащий, по существу, 100% GDO.

Компонент "ii)" в варианте реализации липидного препарата по настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере один фосфолипид. Как и в случае с компонентом i), этот компонент содержит полярную группу головки и по меньшей мере одну неполярную хвостовую группу. Принципиальное отличие между компонентами i) и ii) заключается в полярной группе. Неполярные участки, таким образом, можно подходящим образом получать из жирных кислот или соответствующих спиртов, рассмотренных выше для компонента i). В частности, $C16$ - $C18$ ацильные группы, не имеющие ни одной или имеющие одну или две ненасыщенные связи, являются очень подходящими в качестве остатков, образующих неполярную группу соединения компонента ii). Как правило, фосфолипид будет содержать две неполярные группы, хотя одно или более составляющих этого компонента могут иметь один неполярный остаток. В случае, когда присутствует несколько неполярных групп, они могут быть одинаковыми или разными.

Предпочтительные полярные группы "головки" фосфолипида включают фосфатидилхолин (PC), фосфатидилэтаноламин (PE), фосфатидилсерин (PS) и фосфатидилинозит (PI). PC и PE являются предпочтительными липидами, применяемые как отдельно, так и в виде смеси. В одном варианте реализации изобретения компонент б) может содержать по меньшей мере 70% PC, PE или их смеси. Наиболее предпочтительным является фосфатидилхолин (PB). В предпочтительном варианте реализации изобретения компонент ii), таким образом, содержит по меньшей мере 50% PC, предпочтительно по меньшей мере 70% PC и, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 80%) PC. Компонент ii) может, по существу, состоять из PC.

Фосфолипидная часть, даже более подходящая, чем любая часть липида с двумя ацильными группами, может быть получена из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйцо, сердце (например, быка), мозг, печень (например, быка) и растительные источники, включая сою.

Такие источники могут обеспечить получение одного или более составляющих компонента ii), который может содержать любую смесь фосфолипидов.

Поскольку предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению необходимо вводить субъекту для контролируемого высвобождения активного вещества, предпочтительно, чтобы компоненты i) и ii) были биосовместимыми. В этом отношении предпочтительно применять, например, липиды с двумя ацильными цепями и фосфолипиды, а не (лизо)липиды - соединения с одной ацильной цепью.

Кроме того, наиболее предпочтительно, чтобы липиды и фосфолипиды компонентов i) и ii) встречались в природе (несмотря на то, получают ли их из природного источника или получают путем синтеза). Встречающиеся в природе липиды в меньшей степени имеют тенденцию вызывать воспаление и реакцию организма субъекта. Это не только более удобно для субъекта, но и может увеличивать время удержания полученной в результате композиции депо-препарата, особенно в случае парентеральных депо вследствие менее выраженной активации иммунного ответа в месте введения. Однако в некоторых случаях желательно было бы включать часть не встречающегося в природе липида в состав компонентов i) и/или ii). В качестве него может выступать, например, "простозэфирный липид", в котором группы головки и хвостовые группы соединены посредством простой эфирной связи, а не сложной эфирной связи. Такие не встречающиеся в природе липиды, например, можно применять для изменения скорости разрушения образующейся депо-композиции вследствие увеличения или уменьшения растворимости или чувствительности к механизмам разрушения, действующим в сайте высвобождения активного вещества. Хотя объем настоящего изобретения охватывает все соотношения, в целом, по меньшей мере 50% каждого из компонентов i) и ii) будут представлять собой встречающиеся в природе липиды. Эта доля, предпочтительно, будет составлять по меньшей мере 75% и может составлять, по существу, вплоть до 100%.

Особенно предпочтительная комбинация компонентов i) и ii) представляет собой GDO с PC, особенно в диапазоне 10-30 мас.% GDO, 5-25 мас.% PC и 20-40% растворителя (особенно содержащего NMP). Особенно эффективной является композиция, состоящая из 15-25% GDO, 10-25% PC с 20-35%, предпочтительно 25-32%, растворителя (например, NMP и необязательно по меньшей мере один из этанола, бензилового спирта, пропиленгликоля, бензилбензоата, диметилсульфоксида и т.д.) и 21-45% (например, от 31 до 40%), предпочтительно 21-40% по меньшей мере одного опиоидного активного вещества. Во многих случаях желательным является соотношение PC/GDO: ~0,25-1,5, предпочтительно, 0,6-1,2 (включая другие варианты реализации изобретения, указанные в данном документе).

Помимо амфифильных компонентов i) и ii), препараты-предшественники на основе липидов по настоящему изобретению также могут содержать дополнительные амфифильные компоненты на относительно низких уровнях. В одном варианте реализации изобретения препарат-предшественник содержит вплоть до 10% (по массе компонентов i) и ii)) заряженного амфифильного вещества, в частности анионного амфифильного вещества, такого как жирная кислота. Предпочтительные жирные кислоты для этой цели включают капроновую, каприловую, каприновую, лауриновую, миристиновую, пальмитиновую, фитановую, пальмитолиновую, стеариновую, олеиновую, элаидиновую, линолевою, линоленовую, арахидоновую, бегеновую или лигноцеровую или соответствующие спирты. Предпочтительными жирными кислотами являются пальмитиновая, стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты, особенно олеиновая кислота. Препараты по настоящему изобретению, содержащие липиды с двумя ацильными цепями, также могут содержать вплоть до 10% необязательно применяемого триацилглицерина, такого как триацилглицерины, описанные в данном документе.

Компонент "б" препаратов-предшественников по настоящему изобретению представляет собой кислородсодержащий органический растворитель. Поскольку предшественник депо-препарата должен образовывать композицию депо-препарата после введения (например, *in vivo*) при контакте с жидкостью на водной основе, желательно, чтобы этот растворитель был переносимым для субъекта и был способен смешиваться с жидкостью на водной основе, и/или диффундировать или выходить из предшественника депо-препарата в жидкость на водной основе. Таким образом, предпочтительными являются растворители, имеющие, по меньшей мере, умеренную растворимость в воде.

Типичные растворители, подходящие для применения в качестве компонента б), включают по меньшей мере один растворитель, выбранный из N-метилпирролидона (NMP) и диметилсульфоксида (DMSO) соответственно. Считается, что природа предшественников депо-препаратов, заключающаяся в высокой концентрации, реализуется или улучшается за счет присутствия по меньшей мере одного амидного растворителя. NMP является очень предпочтительным растворителем для применения в комбинации с бупренорфином. В одном варианте реализации изобретения компонент б), следовательно, содержит NMP и может включать по меньшей мере 50% или по меньшей мере 70% NMP. Компонент б) может, по существу, состоять (например, >95%) или состоять из NMP. NMP и этанол представляют собой дополнительную предпочтительную комбинацию, а компонент б) может включать смесь NMP и этанола или состоять из нее.

Поскольку предшественники депо-препаратов предназначены для введения живому субъекту, необходимо, чтобы растворитель, компонент б), был достаточно биосовместимым. Степень этой биосовместимости будет зависеть от способа применения и вводимого объема. Кроме того, поскольку в качестве компонента б) может выступать любая смесь растворителей, очевидно, что может присутствовать

определенное количество растворителя, применение которого в больших количествах является неприемлемым. В целом, однако, растворитель или смесь, образующая компонент б), не должна вызывать неприемлемых реакций у субъекта при введении. Как правило, в качестве таких растворителей будут выступать углеводороды или предпочтительно кислородсодержащие углеводороды, причем обе они необязательно будут иметь другие заместители, такие как азотсодержащие группы. Предпочтительно, чтобы компонент б) содержал лишь небольшое количество галоген-замещенных углеводородов или не содержал их совсем, поскольку для них характерна более низкая степень биосовместимости. В случае, когда необходимо применять часть галогенированного растворителя, такого как дихлорметан или хлороформ, эта доля, как правило, будет минимизирована. Очевидно, что можно применять более широкий спектр растворителей, в случаях, когда композиции депо-препарата должны быть образованы непарентерально, чем тогда, когда депо должно быть образовано парентерально.

В качестве компонента б) в данном контексте может выступать растворитель одного вида или смесь подходящих растворителей, но, в целом, он будет иметь низкую вязкость. Это важно, так как одним из ключевых аспектов настоящего изобретения является то, что в нем предложены препараты-предшественники, которые имеют низкую вязкость, а главная роль подходящего растворителя заключается в снижении этой вязкости. Это снижение будет происходить в результате комбинированного эффекта снижения вязкости за счет растворителя и эффекта молекулярных взаимодействий между растворителем и препаратом с контролируемым высвобождением, таким как полимерная или липидная композиция. Одно из наблюдений авторов настоящего изобретения заключается в том, что для кислородсодержащих растворителей с низкой вязкостью, описанных в данном описании изобретения, характерны наиболее предпочтительные и неожиданные молекулярные взаимодействия с липидными частями композиции, обеспечивающие, таким образом, нелинейное снижение вязкости при добавлении небольшого объема растворителя.

Вязкость растворителя, компонента б), характеризующегося "низкой вязкостью" (растворитель одного вида или смесь), обычно должна составлять не более 18 МПа при 20°C. Предпочтительно, она составляет не более 15 МПа, более предпочтительно не более 10 МПа и, наиболее предпочтительно, не более 7 МПа при 20°C.

Как правило, будет происходить, по меньшей мере, частичная потеря растворителя, компонента б), при образовании депо-композиции *in vivo* или будет происходить разбавление путем поглощения воды из окружающего воздуха и/или ткани. Следовательно, предпочтительно, чтобы компонент б), по меньшей мере, до 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. В этом отношении также предпочтительными являются кислородсодержащие растворители с относительно малым числом атомов углерода (например, вплоть до 10 атомов углерода, предпочтительно, вплоть до 8 атомов углерода). Очевидно, что, когда в растворителе присутствует больше атомов кислорода, он будет иметь тенденцию к сохранению растворимости в воде при наличии большего числа атомов углерода. Соотношение атома углерода к гетероатому (например, N, O, предпочтительно, кислороду), таким образом, часто будет составлять от около 1:1 до 6:1, предпочтительно от 2:1 до 4:1. Когда применяют растворитель с соотношением, выходящим за пределы одного из этих предпочтительных диапазонов, тогда его содержание, предпочтительно, будет составлять не более 75%, предпочтительно, не более 50%, в комбинации с предпочтительным растворителем (таким как этанол). Это можно применять, например, для снижения скорости испарения растворителя из препарата-предшественника для того, чтобы контролировать скорость образования жидкокристаллического депо.

Предшественники депо-препаратов по изобретению обычно содержат незначительное количество воды. Поскольку, по существу, невозможно удалить всю воду из липидной композиции, надо понимать, что это означает, что в ней содержится только такое минимальное остаточное количество воды, которое просто так нельзя удалить. Такое количество, в целом, будет составлять менее 1 мас.%, предпочтительно, менее 0,5 мас.% предшественника депо-препарата. В одном предпочтительном аспекте предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению не содержат глицерин, этиленгликоль или пропиленгликоль и содержат не более чем остаточное количество воды, что было описано перед этим.

Однако имеется определенный вариант реализации настоящего изобретения, который допускает содержание большей доли воды. Это тот случай, когда вода присутствует в составе компонента растворителя в комбинации с дополнительным смешивающимся с водой компонентом б) (растворитель одного вида или смесь). В этом варианте реализации изобретения вода может присутствовать в количестве вплоть до 15 мас.% при условии, что также будет присутствовать по меньшей мере компонент б) в количестве 3 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 5% и, более предпочтительно, по меньшей мере 7 мас.%, что этот компонент б) будет смешиваться с водой и что полученный в результате предшественник депо-препарата будет оставаться невязким и, таким образом, не будет формироваться жидкокристаллическая фаза. В целом, компонент б) будет присутствовать в большем количестве по массе, чем масса воды, включенной в состав препарата-предшественника. Наиболее подходящие растворители, применяемые с водой в этом аспекте настоящего изобретения, включают этанол, изопропиловый спирт и NMP.

Ключевой аспект настоящего изобретения заключается в том, что могут применять высокие кон-

центрации BUP для уменьшения объема инъекции, необходимого для конкретной дозы бупренорфина (BUP). В одном варианте реализации изобретения композиции по настоящему изобретению, таким образом, содержать по меньшей мере 140 мг/мл (например, от 140 до 500 мг/мл) бупренорфина, предпочтительно, по меньшей мере 200 мг/мл и, более предпочтительно, по меньшей мере 300 мг/мл. Для уменьшения объема инъекции уровень концентрации по меньшей мере 340 мг/мл является допустимым и приемущественным.

Предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению содержат одно или более биологически активных веществ типа бупренорфина (которые в данном документе эквивалентно описаны как "биологически активные вещества", "опиоидные активные вещества" или просто "активные вещества"). В качестве активных веществ может выступать любая форма, подходящим образом переносимая на биологическом уровне, любого соединения бупренорфина, оказывающего воздействие (например, агонистическое и/или антагонистическое) на один или более опиоидных рецепторов. Свободное основание бупренорфина является наиболее предпочтительным активным веществом бупренорфина, и в тех случаях, где указаны массовые проценты в данном документе, их следует трактовать в пересчёте на эквивалентное количество свободного основания бупренорфина, если не указано иное. Могут быть применены подходящие соли, включая их смеси, и в качестве этих солей может выступать любая биосовместимая соль. Подходящие соли включают ацетат, цитрат, памоат или галид (например, хлорид или бромид) или любые из многих биосовместимых солей, которые известны в данной области техники.

Бупренорфин представляет собой опиоид со смешанными агонистическими-антагонистическими свойствами (также известный как частичный агонист), который применяли при лечении опиоидной зависимости в ряде стран. Он одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) для лечения опиоидной зависимости в Соединённых Штатах Америки, и в клинических исследованиях было показано, что бупренорфин эффективно применяют для снижения частоты встречаемости положительных анализов мочи на опиоиды и при содержании пациентов на амбулаторном поддерживающем лечении опиоидной зависимости, а также при детоксикационном лечении лиц, злоупотребляющих опиоидами.

Бупренорфин обладает уникальным фармакологическим профилем с несколькими потенциальными преимуществами по сравнению с другими опиоидными препаратами.

1) Имеет предельный уровень агонистической активности, что может способствовать снижению вероятности злоупотребления этим препаратом и повышает его безопасность.

2) Ослабление физиологического и субъективного действия, что, вероятно, способствует подавлению желания самостоятельного применения опиоидов.

3) Медленная диссоциация рецепторов, обеспечивающая увеличение продолжительности действия.

Важно отметить, что лечение бупренорфином ассоциировано с синдромом отмены с относительно низкой интенсивностью симптомов в случае прекращения лечения, что делает его особенно перспективным для детоксикационного лечения.

Бупренорфин в настоящее время доступен в сублингвальных лекарственных формах, что требует приема каждые 1-2 суток либо в клинике, либо с лекарственным веществом для "приема дома". Из-за потенциального злоупотребления опиоидами, однако, "прием дома" любого опиоида создает потенциальные логистические и законодательные проблемы. Это становится более проблематичным вследствие низкой биодоступности существующих сублингвальных препаратов, что означает, что доза, которая "принимается дома", является потенциально достаточно значительной дозой.

Депо-препарат по настоящему изобретению дает несколько преимуществ при применении для лечения опиоидной зависимости, включая быстрое начало действия и относительно стабильные уровни бупренорфина в динамике по времени, вследствие чего происходит подавление синдромов отмены и блокирование эффектов экзогенно вводимых опиоидов в течение нескольких недель. Медленный распад и элиминация депо бупренорфина также могут обеспечивать постепенную опиоидную детоксикацию с минимальным синдромом отмены. Следовательно, применение депо бупренорфина может быть перспективным подходом для проведения эффективного поддерживающего лечения опиоидами поддержание или детоксикационного лечения. Кроме того, депо-препарат должен минимизировать ограничения, связанные с соблюдением пациентом режима лечения, поскольку для этого требуется применение режима введения с меньшей частотой, вследствие этого также уменьшается частота посещений клиники и количество необходимой клинической поддержки. В конечном итоге, депо бупренорфина должно снижать степени риска применения не по назначению и незаконного применения лекарственного вещества путем исключения или уменьшения необходимости в приеме лекарственного вещества в домашних условиях.

В одном варианте реализации изобретения по настоящему изобретению биодоступность бупренорфина, которую измеряют от нулевого момента времени до момента последнего измерения и экстраполируют до бесконечности для однократной дозы или между двумя последовательными дозами в стационарном состоянии, как площадь под кривой для концентрации в плазме крови человека в зависимости от времени, составляет не менее 3 ч·нг/мл на мг, предпочтительно не менее 5 ч·нг/мл на мг вводимого бупренорфина, предпочтительно не менее 7 и, более предпочтительно, не менее 10 ч·нг/мл на мг вводимого

бупренорфина. Это сравнимо с менее чем 3 ч·нг/мл на мг, что характерно для применяемых в настоящее время сублингвальных препаратов.

Применяемые в настоящее время сублингвальные препараты включают Subutex® и Suboxone®. Оба представляют собой сублингвальные таблетки, одобренные FDA для лечения опиоидной наркомании. Subutex содержит только гидрохлорид бупренорфина в качестве активного вещества. Это препарат был разработан как исходный продукт. Второе лекарственное вещество Suboxone также содержит налоксон для предотвращения применения не по назначению. Subutex обычно дают на протяжении первых нескольких суток лечения, тогда как Suboxone применяют на протяжении поддерживающей фазы лечения. Оба этих препарата содержат относительно большую дозу бупренорфина из-за их относительно низкой биодоступности. Соответственно, существует опасность незаконного применения этих препаратов, особенно поскольку они часто назначаются для самостоятельного применения. Этими одобренными FDA препараты являются: Subutex (горький, сублингвальный, не содержит активных добавок; в дозировках 2 и 8 мг) и Suboxone (с ароматом лимона-лайма, сублингвальный, одна часть налоксона на каждые четыре части бупренорфина; таблетка шестигранной формы в дозировках 2 и 8 мг). Существующий препарат Suboxone также доступен в форме взаимозаменяемого в клинической практике препарата, представляющего собой "сублингвальную пленку". Этот препарат в форме пленки остается препаратом, применяемым один раз в день, и, хотя он приводит к несколько более высокому значению Смакс, чем сублингвальная таблетка, его профиль в плазме крови и биодоступность являются очень сходными с таблеткой. Препарат в форме пленки, таким образом, доступен в таких же дозировках 8 и 2 мг, что и сублингвальный препарат в форме таблетки.

Предшественники депо-препаратов и все соответствующие аспекты настоящего изобретения могут быть составлены из бупренорфина в качестве единственного активного вещества. Однако в одном варианте реализации изобретения различные препараты по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде комбинации лекарственными веществами (например, с другими опиоидными агонистами и/или антагонистами). Например, налоксон может быть приготовлен из бупренорфина (например, в соотношении от 1:1 до 10:1 бупренорфин:налоксон по массе). Другие опиоиды могут быть приготовлены аналогичным образом из активного вещества бупренорфина по настоящему изобретению. Это особенно применимо к предшественникам препаратов, предназначенным для снятия боли, как, например, посредством анальгезии.

Дополнительный ключевой аспект настоящего изобретения заключается в сравнительно низком значении Смакс (пиковая концентрация в плазме) в сравнении с вводимой дозой и периодом времени, на протяжении которого действует лекарственное средство. На фиг. 4a и 4b можно увидеть, например, что введение 16 мг бупренорфина в виде Subutex дает Смакс концентрацию 6 нг/мл, но снижается до около 0,5 нг/мл менее чем через 24 ч. Для сравнения, доза 15 мг, вводимая в виде препарата по настоящему изобретению, достигает пика со Смакс около 3,5 и сохраняется на уровне около 0,9 нг/мл через 7 суток после введения.

Соответственно, в дополнительном предпочтительном аспекте композиции по настоящему изобретению обеспечивают Смакс (максимальная концентрация) в плазме крови человека после однократного введения не более 0,3 нг/мл на мг вводимого бупренорфина. Этот показатель, предпочтительно, будет составлять не более 0,22 нг/мл на мг вводимого бупренорфина и, более предпочтительно, не более 0,17 нг/мл на мг вводимого бупренорфина. В сравнении можно увидеть, что Subutex дает пиковую концентрацию по меньшей мере около 0,4 нг/мл на мг вводимого бупренорфина.

Еще одним дополнительным преимуществом композиций по настоящему изобретению является линейность характерной для субъекта дозы, оцениваемой по AUC, в сравнении с вводимой дозой бупренорфина. Это можно увидеть из фиг. 6, и это позволяет врачу регулировать характерную дозу непосредственно путем регуляции вводимой дозы по линейной зависимости. Кроме того, можно увидеть, что дополнительно отмечается линейное изменение Смакс в зависимости от вводимой дозы, и опять это позволяет медицинскому работнику регулировать концентрацию, ощущаемую субъектом (фиг. 5). Эта линейная или, по существу, линейная зависимость AUC и вводимой дозы также называется "пропорциональностью дозы".

Композиции по настоящему изобретению обеспечивают возможность увеличения продолжительности высвобождения бупренорфина, например, как проиллюстрировано на фиг. 4a в качестве примера. Соответственно, период полувыведения, определяемый по концентрации в плазме крови, ощущаемой субъектом, после достижения Смакс может длиться более 1 суток, предпочтительно, более 2 суток и, наиболее предпочтительно, более 3 суток.

Из-за относительно низкого значения Смакс и продолжительного периода полувыведения предшественников депо-препаратов бупренорфина по настоящему изобретению изменение концентрации в плазме крови на протяжении цикла введения (как только было достигнуто стабильное состояние) будет менее резко выраженным (и очевидно, менее неожиданным), чем изменение, ощущаемое субъектом, принимающим препарат для ежедневного применения. Например, изменение по достижении стабильного состояния между Смакс (наиболее высокая концентрация в плазме крови на протяжении цикла введе-

ния) и Смин (самая низкая концентрация в плазме крови на протяжении цикла введения по достижении стабильного состояния (также называемая Strough)) может быть не более чем 20-кратным. Таким образом, Смакс концентрация по достижении стабильного состояния может превышать Смин концентрацию в плазме крови не более чем в 20 раз, предпочтительно не более чем в 15 раз и, более предпочтительно, не более чем в 10 раз. Наиболее предпочтительно, соотношение Смакс/Смин будет составлять не более 6.

Соответственно, изменение между Смин и Смакс при введении препаратов по настоящему изобретению по достижении стабильного состояния может находиться в диапазоне от 0,4 до 10 нг/мл, предпочтительно, находиться в диапазоне от 0,5 до 8 нг/мл. Такой диапазон является очень подходящим для лечения опиоидной зависимости или для поддерживающей терапии опиоидами.

Из-за очень высокой биодоступности бупренорфина, включенного в состав предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению, перевод субъекта, получающего на текущий момент ежедневно сублингвальную форму бупренорфина, на получение препаратов по настоящему изобретению, принимаемых, например, ежемесячно или каждую неделю, в целом, не требует значительного повышения дозы. Например, субъекта можно переводить с принимаемой ежедневно сублингвальной формы бупренорфина на препарат по настоящему изобретению, вводимый каждую неделю, и он может получать еженедельно данный препарат в дозировке, составляющей от 0,5 до 3 предыдущих суточных доз. Предпочтительно, недельная доза будет составлять от 0,5 до 2 предыдущих суточных поддерживающих доз.

Количество биоактивного вещества, которое необходимо приготовить с применением предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению, будет зависеть от функциональной дозы и периода времени, на протяжении которого композиция депо-препарата, образующаяся при введении, должна обеспечивать замедленное высвобождение. Обычно доза, приготавливаемая для конкретного вещества, будет составлять менее половины эквивалента нормальной ежедневной дозы, умноженной на число суток, на протяжении которых препарат должен обеспечивать высвобождение. Предпочтительно, это будет менее одной трети и, более предпочтительно, будет менее одной четвертой от общего количества ежедневных доз, вводимых субъекту. Соответственно, например, субъект, получающий ежедневную дозу 8 мг сублингвальной формы бупренорфина каждые семь суток, как правило, может получать дозу около 22,5 мг, которая приготовлена по настоящему изобретению.

Авторы настоящего изобретения заметили, что концентрация бупренорфина в плазме крови, при которой субъекту требуется доза бупренорфина "для экстренного снятия симптомов", прямо коррелирует с поддерживающей дозой, которую получал субъект до перевода на композицию депо-препарата. Это графически проиллюстрировано на фиг. 10. Из этой фигуры можно увидеть, что "минимальный эффективный" уровень в плазме крови для поддерживающей терапии опиоидами варьирует от около 0,2 нг/мл до около 1 нг/мл, тогда как предыдущая средняя поддерживающая доза для групп с разными дозами варьирует от 7 до 17 мг/сут. Соответственно, более низкая доза около 20-30 мг/месяц бупренорфина, приготовленного по настоящему изобретению, может подойти для тех, кто получает ежедневную дозу вплоть до 7 мг/сут, тогда как от 50 до 100 мг/месяц может подойти для тех, кто переходит с ежедневной дозы вплоть до 17 мг/сут.

Поскольку разные субъекты характеризуются различной толерантностью к опиоидам, важно, чтобы медицинский работник смог подобрать подходящую дозу, с помощью которой будут достигаться концентрации в области пика и плато, которые подходят этому субъекту.

Дозы, подходящие для введения один раз в неделю, обычно находятся в диапазоне от 3 до 40 мг бупренорфина (в пересчете на свободное основание бупренорфина), предпочтительно, от 5 до 30 мг в неделю.

Дозы, подходящие для введения один раз в две недели, обычно находятся в диапазоне от 6 до 60 мг бупренорфина (в пересчете на свободное основание), предпочтительно, от 10 до 50 мг на две недели (т.е. на одно введение).

Дозы, подходящие для введения один раз в месяц, обычно находятся в диапазоне от 10 до 200 мг бупренорфина (в пересчете на свободное основание), предпочтительно от 10 до 180 мг в месяц (т.е. на одно введение). В случае заместительной (поддерживающей) дозы опиоидов предпочтительно использовать 40-140 мг в месяц. В случае дозы, применяемой для облегчения боли, подходящей будет доза от 10 до 50 мг в месяц.

В случае лечения опиоидной зависимости и поддерживающей терапии опиоидами, предпочтительно применять дозу, обеспечивающую концентрацию в плазме крови по меньшей мере 0,2 нг/мл (например, по меньшей мере 0,4, или по меньшей мере 0,8, или по меньшей мере 1,0 нг/мл).

Очевидно, что это количество должно подбираться с учетом таких факторов, как масса тела, пол и в особенности опиоидная толерантность и текущий режим лечения. Точное количество, подходящее в любом случае, без труда определит специалист в данной области техники.

В дополнительном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения препараты, описанные в данном документе, позволяют достичь стабильного равновесного уровня концентрации бупренорфина после очень небольшого количества циклов регулярного введения. Этот стабильный уровень позволяет вводить поддерживающие дозы и избежать возникновения синдромов отмены. Кроме того, после того как состояние субъекта стабилизируется, например за счет получения депо-инъекций бупре-

норфина один раз в неделю, этого субъекта затем можно переводить на препараты, принимаемые раз в две недели, и на препараты, принимаемые в надлежащий срок один раз в месяц.

Кроме того, так как концентрация бупренорфина в крови уменьшается с периодом полувыведения 3-4 суток, не происходит никакого резкого снижения концентрации в плазме крови, и это может способствовать устранению или облегчению синдромов отмены, если субъект предпочитает избавиться от поддерживающей терапии опиоидами. Таким образом, режим лечения может включать перевод с принимаемых раз в день препаратов на препараты, принимаемые раз в неделю, раз в две недели, раз в месяц. Затем может осуществляться перевод для снижения доз, и в надлежащий срок очень медленное снижение содержания со стабильного плато может способствовать отмене лечения опиоидами с минимальными синдромами отмены.

Одним ключевым преимуществом различных препаратов по настоящему изобретению является то, что они допускают включение поразительно высоких концентраций бупренорфина. Это обеспечивает возможность уменьшения объемов инъекций, уменьшения боли при инъекции и в месте инъекции и, таким образом, положительно сказывается на соблюдении пациентом режима лечения. Соответственно, общее содержание бупренорфина в предшественниках депо-препаратов по настоящему изобретению обычно будет составлять от 21 до 55 мас.% общего количества препарата. Его можно подобрать таким образом, чтобы оно находилось в подходящем диапазоне для любого конкретного применения, и оно может, таким образом, находиться, например, в диапазоне от 21 до 25% или от 30 до 50%. В одном особенно предпочтительном варианте реализации изобретения применяют более высокие концентрации бупренорфина в комбинации с применением NMP, по меньшей мере, в составе (например, по меньшей мере 50% компонента б)) компонента растворителя. Соответственно, в предшественниках препаратов, содержащих NMP, содержание бупренорфина может составлять более 30%, например от 31 до 55%, от 32 до 55% или от 35 до 50%.

В варианте реализации изобретения предшественники депо-препаратов и все соответствующие аспекты настоящего изобретения включают липидную матрицу, обеспечивающую высвобождение (которая описана в данном документе), и включают бупренорфин с концентрацией более 12 мас.% (например, от 21 до 50 мас.%, предпочтительно от 25 до 50%, например от 31 до 50 мас.%). Такие композиции, как правило, будут включать NMP.

В ключевом варианте реализации изобретения предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению, в целом, будут введены парентерально. В целом, это введение будет осуществляться не с применением внутрисосудистого способа введения, но предпочтительно будет подкожным, внутримышечным или внутримышечным. Обычно такое введение будет осуществляться путем инъекции, причем данный термин используется в данном документе для обозначения любого способа, в котором препарат проходит через кожу, например посредством иглы, катетера или безигольного инжектора.

Объемы инъекций для предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению можно уменьшать из-за уникального высокого уровня активного вещества, включенного в состав. Объемы инъекций, предпочтительно, будут составлять не более 5 мл на введение, более предпочтительно не более 2 мл и, наиболее предпочтительно, не более 1 мл. Предварительно наполненные устройства по настоящему изобретению, таким образом, будут обычно содержать эти объемы композиции. Предварительно наполненные устройства, такие как шприцы, содержащие готовые к применению предшественники препаратов (особенно содержащие липидные матрицы, но также, возможно, с полимерными препаратами по настоящему изобретению) по настоящему изобретению, таким образом, с образованием его дополнительного аспекта.

Один очень ценный аспект настоящего изобретения относится к применению липидных матриц с контролируемым высвобождением при формировании предшественников депо-препаратов и композиций депо-препаратов по настоящему изобретению. Такие липидные матрицы описаны в данном документе и в документах, процитированных в данном документе.

Основанные на липидах предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению образуют неламеллярные жидкокристаллические композиции депо-препаратов при воздействии жидкостей на водной основе, особенно *in vivo* и при контакте с поверхностями тела. В данном контексте термин "неламеллярный" означает нормальную или обращенную жидкокристаллическую фазу (такую как кубическая или гексагональная фаза), или фазу L3, или любую их комбинацию. Термин "жидкокристаллический" означает все гексагональные, все кубические жидкокристаллические фазы и/или все их смеси. В данном контексте термин "гексагональный" означает "нормальную" или "обращенную" гексагональную (предпочтительно, обращенную), а "кубический" означает любую кубическую жидкокристаллическую фазу, если не указано иное. Путем применения липидных предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению можно получить любую фазовую структуру, присутствующую в фазовой диаграмме компонентов i) и ii) с водой. Это обусловлено тем, что могут быть получены предшественники депо-препаратов с более широким диапазоном относительных концентраций компонентов, чем в предыдущих липидных депо-системах, в отсутствие опасности разделения фаз или образования высоковязких растворов для инъекции. В частности, в настоящем изобретении предложено применение концентраций фосфолипидов выше 50% от общего содержания амфифильных веществ. Это обеспечивает доступ к фазам, на-

блюдаемым только при высоких концентрациях фосфолипидов, особенно к гексагональным жидкокристаллическим фазам.

Для многих комбинаций липидов существуют только определенные неламеллярные фазы или существуют в любом стабильном состоянии. Поразительным свойством настоящего изобретения является то, что композиции, которые описаны в данном документе, часто имеют неламеллярные фазы, которые отсутствуют в случае многих других комбинаций компонентов. Следовательно, в одном особенно предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к композициям, имеющим такую комбинацию компонентов, что область фазы I_2 и/или L_2 существует при разведении водным растворителем. Присутствие или отсутствие таких областей можно без труда исследовать для любой конкретной комбинации путем простого разбавления данной композиции водным растворителем и исследования полученных в результате фазовых структур с помощью способов, описанных в данном документе.

В наиболее предпочтительном варианте реализации изобретения композиции по настоящему изобретению могут формировать фазу I_2 или смешанную фазу, включающую фазу I_2 , при контакте с водой. Фаза I_2 представляет собой обращенную кубическую жидкокристаллическую фазу, имеющую дискретные водные области. Эта фаза обладает особым преимуществом при контролируемом высвобождении активных веществ и особенно в комбинации с полярными активными веществами, такими как водорастворимые активные вещества, так как дискретные полярные домены предотвращают быструю диффузию активных веществ. Предшественники депо-препаратов в L_2 являются высокоэффективными в комбинации с фазой I_2 образования депо. Это обусловлено тем, что фаза L_2 является так называемой "обращенной мицеллярной" фазой, имеющей непрерывную гидрофобную область, окружающую дискретные полярные ядра. L_2 , таким образом, обладает аналогичными преимуществами с гидрофильными активными веществами. На переходных стадиях после контакта с биологической жидкостью данная композиция может содержать множество фаз, так как образование первоначальной поверхностной фазы будет задерживать прохождение растворителя в ядро депо, особенно в случае поступления значительных количеств препарата из внутренних депо. Не ограничиваясь никакой теорией, предполагается, что это временное образование поверхностной фазы, особенно жидкокристаллической поверхностной фазы, способствует значительному уменьшению фазы первоначального "всплеска/задержки" настоящих композиций путем немедленного ограничения скорости обмена между композицией и окружающей средой. Переходные фазы могут включать (обычно в направлении от периферии к центру депо): H_{II} или L_{α} , I_2 , L_2 и жидкость (раствор). Наиболее предпочтительно, чтобы композиция по настоящему изобретению была способна формировать по меньшей мере две и более, предпочтительно, по меньшей мере три из этих фаз одновременно на переходных стадиях после контакта с водой при физиологических температурах. В частности, наиболее предпочтительно, чтобы одна из формирующихся фаз, по меньшей мере временно, представляла собой фазу I_2 .

Важно понимать, что предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению имеют низкую вязкость. В результате этого эти предшественники депо-препаратов не должны пребывать в какой-либо объемной жидкокристаллической фазе, так как все жидкокристаллические фазы обладают значительно более высокой вязкостью, чем вязкость, предусматривающая введение с помощью шприца или спрей-дозатора. Предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению, таким образом, будут пребывать в нежидкокристаллическом состоянии, таком как раствор, фаза L_2 или L_3 , особенно раствор или L_2 . Фаза L_2 в данном контексте предпочтительно представляет собой фазу "набухания" L_2 , содержащую более 10 мас. % растворителя (компонент б), обладающего эффектом снижения вязкости. Она отличается от "концентрированной" или "не подвергающейся набуханию" фазы L_2 , не содержащей растворитель или содержащей меньшее количество растворителя или содержащей растворитель (или смесь), который не обеспечивают уменьшения вязкости, ассоциированного с кислородсодержащими маловязкими растворителями, определенными в данном документе.

После введения предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению подвергаются структурно-фазовому переходу от смеси с низкой вязкостью к композиции депо-препарата с высокой вязкостью (обычно прилипающей к ткани). Это происходит в виде образования неламеллярной фазы из основанных на липидах матриц с контролируемым высвобождением. В целом, будет происходить переход от молекулярного (или полимерного) раствора, фазы набухания L_2 и/или L_3 к одной или нескольким (высоковязким) жидкокристаллическим фазам. Такие фазы включают нормальные или обращенные гексагональные фазы или кубические жидкокристаллические фазы или их смеси. Как указано выше, после введения также могут иметь место дополнительные фазовые переходы. Очевидно, что полный фазовый переход не является необходимым для функционирования настоящего изобретения, но, по меньшей мере, поверхностный слой вводимой смеси будет формировать жидкокристаллическую структуру. В целом, этот переход будет быстрым, по меньшей мере, в случае поверхностной области вводимого препарата (эта часть в непосредственном контакте с воздухом, поверхностями тела и/или биологическими жидкостями). Наиболее предпочтительно это будет происходить в течение нескольких секунд или минут (например, вплоть до 30 мин, предпочтительно вплоть до 10 мин, более предпочтительно 5 мин или менее). У остальной части композиции фаза может медленнее измениться до жидкокристаллической фазы путем диффузии и/или по мере диспергирования поверхностного участка.

В одном предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения, таким образом, предложен предшественник депо-препарата, который описан в данном документе, из которого, по меньшей мере, образуется часть гексагональной жидкокристаллической фазы при контакте с жидкостью на водной основе. Образованная таким образом гексагональная фаза может постепенно диспергироваться, высвобождая активное вещество, или может впоследствии превращаться в кубическую жидкокристаллическую фазу, которая, в свою очередь, затем постепенно диспергируется. Полагают, что гексагональная фаза будет обеспечивать более быстрое высвобождение активного вещества, в особенности гидрофобного активного вещества, чем кубическая фазовая структура, особенно фаза I_2 и L_2 . Таким образом, когда гексагональная фаза образуется до образования кубической фазы, это будет приводить к первоначальному высвобождению активного вещества с быстрым возрастанием концентрации вплоть до эффективного уровня с последующим постепенным высвобождением "поддерживающей дозы" по мере разрушения кубической фазы. Таким способом можно контролировать профиль высвобождения.

Не будучи связанными теорией, полагают, что при воздействии (например, биологических жидкостей организма) предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению теряют некоторое количество или весь органический растворитель, включенный в их состав (например, путем диффузии и/или испарения), и в некоторых случаях поглощают жидкость на водной основе из среды, окружающей организм (например, влажный воздух вблизи тела или окружение *in vivo*), так что по меньшей мере часть данного препарата образует неламеллярную, в особенности жидкокристаллическую фазовую структуру. В биологической среде из растворов полимерных предшественников выходит растворитель, что сопровождается осаждением твердого полимера. В большинстве случаев эти неламеллярные структуры являются высоковязкими и тяжело растворяются или диспергируются в окружении *in vivo*, а также являются биоадгезивными и, таким образом, тяжело отмываются или смываются. Кроме того, так как неламеллярная структура имеет большие полярные, неполярные и пограничные области, она является высокоэффективной в солюбилизации и стабилизации многих типов активных веществ и в их защите от механизмов разрушения. По мере того как композиция депо-препарата, образующаяся из предшественника депо-препарата, постепенно разрушается на протяжении суток, недель или месяцев, активное вещество постепенно высвобождается и/или диффундирует из композиции. Поскольку окружающая среда в объеме депо-композиции является относительно защищенной, предшественники депо-препаратов по настоящему изобретению являются очень подходящими для использования активных веществ с относительно небольшим биологическим периодом полувыведения (см. выше).

Неожиданное открытие авторов настоящего изобретения заключается в том, что предшественники депо-препаратов приводят к образованию композиции депо-препарата, которая обладает очень незначительным эффектом "взрыва" в профиле высвобождения активного вещества. Это неожиданное явление, поскольку можно было бы ожидать, что в случае смеси с низкой вязкостью (особенно если она представляет собой раствор) композиции предшественника депо-препарата будет происходить быстрая потеря активного вещества при воздействии воды. В действительности, получена очень высокая эффективность в сравнении с существующими препаратами, как видно из фиг. 4a и 4b, приведенных ниже. В одном варианте реализации изобретения, таким образом, предложены инъекционные предшественники депо-препаратов и полученные в результате композиции депо-препаратов, причем наиболее высокая концентрация активного вещества в плазме крови после введения не более чем в 5 раз превышает среднюю концентрацию в интервале от 24 ч до 5 сут после введения. Это соотношение, предпочтительно, превышает среднюю концентрацию не более чем в 4 раза и, наиболее предпочтительно, не более чем в 3 раза.

Значительным преимуществом липидных предшественников депо-препаратов по настоящему изобретению является то, что они могут предоставляться в устойчивой при хранении, готовой к введению форме. Иными словами, предшественники депо-препаратов по изобретению могут предоставляться в форме, которая не требует никакого дополнительного объединения компонентов для получения препарата, который подходит для введения. Таким образом, в настоящем изобретении, соответственно, раскрыто устройство для введения, содержащее по меньшей мере один предшественник депо-препарата, который описан в данном документе, причем препарат является готовым для введения и/или поддается введению в отсутствие любого дополнительного объединения или смешивания компонентов. Он отличается от многих препаратов с контролируемым высвобождением, в частности, полимерных препаратов с контролируемым высвобождением, которые требуют объединения различных компонентов перед введением пациенту. Такое устройство для введения обычно содержит дозу, подходящую для однократного введения, причем введение может осуществляться один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в месяц или один раз в два или три месяца. Во всех случаях доза бупренорфина будет подбираться таким образом, чтобы в течение всего периода приема препарата (в стационарном состоянии) обеспечить Смакс и Смин, которые находятся в диапазоне Смакс-Смин, достигаемом после ежедневного приема сублингвальной формы бупренорфина. Подходящие устройства для введения включают предварительно наполненные шприцы с необязательным защитным устройством, предотвращающим получение травмы от укола иглой шприца, и/или автоинъектор, системы типа шприца-ручки и аналогичные устройства.

Подходящие устройства для введения по настоящему изобретению включают шприц-ручку в комбинации с готовым к использованию препаратом бупренорфина по настоящему изобретению или предва-

нительно наполненный шприц, необязательно снабжённый защитным устройством, предотвращающим получение травмы от укола иглой шприца или автоинъектор. Устройство может иметь иглу с калибром более 18 G, предпочтительно более 20 G, более предпочтительно более 22 G (например, 23 G или 25 G). В качестве препарата бупренорфина, в целом, может быть применен предшественник препарата, который описан в данном документе в любом варианте реализации изобретения. Такой препарат, в целом, будет иметь вязкость в диапазоне 100-500 МПа.

Для удобства самостоятельного применения устройство по настоящему изобретению может быть использовано с или может быть встроено в устройство для самостоятельной инъекции или шприц-ручку. Такое устройство может быть одноразовым или многоразовым.

Под фразой "устойчивый при хранении" в данном контексте подразумевается, что в композиции сохраняется по меньшей мере 90% исходного содержания активного вещества после хранения в течение 36 месяцев при 25°C и 60% относительной влажности. Предпочтительным является по меньшей мере 95% и, более предпочтительно, по меньшей мере 98%.

Готовый к применению препарат обладает очевидными преимуществами в отношении удобства введения и в особенности, если препарат для лечения опиоидной зависимости или лекарственное вещество для облегчения хронической боли должен вводить работник здравоохранения через равные промежутки времени популяции пациентов, может потребоваться значительное количество времени для приготовления материалов до введения. В отличие от этого, если препарат готов к применению или даже предоставлен в предварительно наполненном устройстве для введения, тогда работник здравоохранения может потратить время на консультацию с пациентами, а не на смешивание лекарственных средств.

Способы лечения и/или профилактики и соответствующие применения при производстве по настоящему изобретению будут использоваться в зависимости от любого медицинского показания, в случае которого назначаются опиоиды. В частности, настоящие депо-препараты и их предшественники особенно подходят для лечения хронических состояний, таких как хроническая боль (например, при артрите, после хирургической операции, при паллиативном лечении раковых заболеваний и т.д.). Однако наиболее подходящие показания будут включать боль, диарею, депрессию, опиоидную зависимость, привыкание к опиоидам и симптомы отмены опиоидов. Из них настоящие композиции, наиболее предпочтительно, применяют в способах лечения и/или профилактики опиоидной зависимости, опиоидной наркомании и/или симптомов отмены опиоидов. Поддерживающая терапия опиоидами (заместительная терапия опиоидами) является наиболее предпочтительным способом лечения для применения препаратов по настоящему изобретению.

Случаи, в которых опиоидная зависимость и/или привыкание к опиоидам возникли в результате злоупотребления опиоидами, в частности, являются подходящими для лечения с помощью композиций настоящего изобретения, поскольку они дают преимущества с точки зрения соблюдения пациентом режима лечения в случаях, когда регулярное посещение клиники или другого места для получения медицинской помощи не совместимо с образом жизни пациента.

В одном аспекте в настоящем изобретении, следовательно, предложен способ детоксикационного лечения млекопитающего (предпочтительно, человека), причем у субъекта имеется или имелась опиоидная зависимость, привыкание или склонность, и/или причем субъект страдает от или подвергается риску страдания от синдромов отмены введения опиоидов. Такой способ детоксикации будет включать по меньшей мере одно введение предшественника препарата по настоящему изобретению. В качестве такого препарата может выступать любой такой препарат, который описан в данном документе и который очевиден из данного описания.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении, следовательно, предложен способ проведения поддерживающего лечения млекопитающего (предпочтительно, человека), причем у субъекта имеется или имелась опиоидная зависимость, привыкание или склонность и/или причем субъект страдает от или подвергается риску страдания от синдромов отмены введения опиоидов. Такой способ поддерживающего лечения будет включать по меньшей мере одно или чаще многократные введения предшественника депо-препарата по настоящему изобретению. В качестве такого препарата может выступать любой такой препарат, который описан в данном документе и который очевиден из данного описания. Такие введения могут осуществляться, например, один раз в неделю, один раз каждые две недели (раз в две недели) или один раз в месяц.

В аналогичном аспекте в настоящем изобретении предложен способ проведения поддерживающей терапии опиоидами, включающий по меньшей мере шесть введений (например, 6-120 введений) предшественников препаратов по настоящему изобретению с интервалом 28 ± 7 суток между каждым введением.

Надо отметить, что низкое соотношение Смакс к Смин на протяжении 28 суток, обеспечиваемое препаратами по настоящему изобретению, демонстрирует, что может быть создан высокоэффективный препарат с применением раз в месяц по настоящему изобретению. Предпочтительно, чтобы соотношение Смакс к Смин, измеренное по концентрациям бупренорфина в плазме крови, на протяжении 28 суток было не более чем 200, предпочтительно не более чем 50 или не более чем 10, предпочтительно не более чем 5, более предпочтительно не более чем 3 и, наиболее предпочтительно, не более чем 2,8.

В одном ключевом аспекте изобретения предшественники депо-препаратов по настоящему изобре-

тению вводят в виде подкожной инъекции. По сравнению с сублингвальными препаратами бупренорфина, имеющимися в продаже, препараты по настоящему изобретению обладают одним или более из следующих преимуществ: 1) быстрое терапевтическое действие (причем максимальные концентрации в плазме крови устанавливаются в пределах 24 ч после введения) с последующим устойчивым длительным высвобождением; 2) менее выраженное колебание уровней бупренорфина в плазме крови с течением времени (стабильные уровни в плазме крови, достижимые в течение по меньшей мере 7 суток), что приводит к образованию больших терапевтических уровней и возможному уменьшению утренних "пристрастий"; 3) меньшая частота введения, что приводит к уменьшению частоты посещений клиники и необходимости в медицинском обслуживании; 4) значительно более высокая биодоступность и эффективность при более низких дозах, что означает поступление в оборот, в т.ч. уличный, меньшего количества наркотических веществ; 5) меньший риск незаконного применения лекарственных средств; 6) облегченная коррекция дозы; 7) "готовый к применению" дозированный состав; 8) высокое содержание бупренорфина; 9) хорошая системная переносимость и 10) хорошая местная переносимость в области введения.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано далее со ссылкой на следующие Примеры и прилагаемые фигуры, не ограничивающие объем изобретения, в которых

на фиг. 1 проиллюстрировано кумулятивное высвобождение метиленового синего (МС) из депо-препарата, содержащего PC/GDO/EtOH (45/45/10 мас.%) при инъекции в воду, взятую в избытке;

на фиг. 2 - нелинейное уменьшение вязкости препарата-предшественника при добавлении N-метилпирролидона (NMP) и этанола (EtOH). PC/GDO (50/50 мас.%/мас.%) является предшественником обращенной гексагональной фазы H_{II}, и PC/GDO (40/60 мас.%/мас.%) является предшественником обращенной кубической фазы I₂;

на фиг. 3 - стабильность бупренорфина в условиях долгосрочных испытаний стабильности 25°C/60% ОВ и ускоренных испытаний стабильности 40°C/75% ОВ препарата A1 (также называемого SAM2038-G), как описано в примере 11;

на фиг. 4 - профили препарата в плазме крови крыс (N=6) после подкожного введения препарата A18 и A3 (пример 11) в дозах 140 и 50 мг/кг соответственно;

на фиг. 5 - рентгеновские дифрактограммы препаратов BJ в ФСБ, содержащих разные количества BUP. Образцы приготовлены при массовом соотношении препарата к ФСБ, равном 1/9. При возрастании концентрации BUP жидкокристаллическая структура Fd3m не изменялась;

на фиг. 6 - рентгеновские дифрактограммы препарата BJ, содержащего 35 мас.% BUP, в зависимости от температуры. Образец приготовлен при массовом соотношении препарата к ФСБ, равном 1/9. При возрастании температуры от 25 до 42°C жидкокристаллическая структура Fd3m не изменялась;

на фиг. 7 - концентрация BUP в плазме крови после введения предшественников депо-препаратов, содержащих липид (маркеры с заливкой) и PLGA (маркеры без заливки) по настоящему изобретению при различных концентрациях;

на фиг. 8 - сравнение высвобождения бупренорфина в готовых к применению полимерных композициях примера 17 (маркеры с заливкой) с предыдущими композициями PCT/GB2011/051057 (маркеры без заливки);

на фиг. 9 - сравнение высвобождения бупренорфина в готовых к применению липидных композициях примера 17 (маркеры с заливкой) с предыдущими композициями PCT/GB2011/051057 (маркеры без заливки);

фиг. 10 иллюстрирует концентрацию в плазме крови, при которой требовался прием бупренорфина для экстренного снятия симптомов после введения депо-препарата и которая нанесена на график в зависимости от предыдущей ежедневной поддерживающей дозы, вводимой субъекту до перевода на введение депо-препарата.

Примеры

Пример 1. Доступность различных жидкокристаллических фаз в депо-препарате в зависимости от композиции.

Для иллюстрации того, что можно получить различные жидкокристаллические фазы после уравнивания предшественника депо-препарата избытком воды, готовили инъекционные формы, содержащие разные соотношения фосфатидилхолина ("PC" - Эпикурон 200) и глицериндиолеата (GDO) и с EtOH в качестве растворителя.

Соответствующие количества PC и EtOH взвешивали в стеклянных сосудах и смесь помещали на шейкер до полного растворения PC с образованием прозрачного жидкого раствора. Затем добавляли GDO до формирования инъекционного гомогенного раствора.

Каждый препарат вводили в сосуд и уравнивали избытком воды. Фазовое поведение оценивали визуально и между скрещенными поляризаторами при 25°C. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1. Фазовое поведение препаратов PC/GDO

Препарат	PC (масс. %)	GDO (масс. %)	EtOH (масс. %)	Фаза в H ₂ O
A	22,5	67,5	10,0	L ₂
B	28,8	61,2	10,0	I ₂
C	45,0	45,0	10,0	H _{II}
D	63,0	27,0	10,0	H _{II} /L _α

L₂ - обращенная мицеллярная фаза;

I₂ - обращенная кубическая жидкокристаллическая фаза;

H_{II} - обращенная гексагональная жидкокристаллическая фаза;

L_α - ламеллярная фаза.

Пример 2. Высвобождение водорастворимого вещества *in vitro*.

Водорастворимый краситель, метиленовый синий (МС), диспергировали в препарате С (см. пример 1) до получения концентрации препарата 11 мг/г. Когда вводили 0,5 г препарата в 100 мл воды, формировалась густая обращенная гексагональная фаза H_{II}. Оптическую плотность МС, высвобождаемого в водную фазу, регистрировали при 664 нм в течение 10 суток. Изучение высвобождения проводили в колбе Эрленмейера при 37°C и с низкой скоростью перемешивания на магнитной мешалке.

Профиль высвобождения МС (см. фиг. 1) из гексагональной фазы свидетельствует о том, что этот (и аналогичные) препараты являются перспективными депо-системами. Кроме того, данный препарат, по-видимому, дает слабый начальный взрыв, и профиль высвобождения свидетельствует о том, что данное вещество может высвобождаться в течение нескольких недель; только около 50% МС высвобождается через 10 суток.

Пример 3. Вязкость в PC/GDO (5:5) или PC/GDO (4:6) при добавлении растворителя (EtOH, PG и NMP).

Смесь PC/GDO/EtOH с приблизительно 25% EtOH готовили по способу, приведенному в примере 1. Весь или почти весь EtOH удаляли из смеси с помощью ротационного испарителя (вакуум, 40°C в течение 1 ч с последующими 50°C в течение 2 ч), и полученную в результате смесь взвешивали в стеклянном сосуде, после чего добавляли 1, 3, 5, 10 или 20% растворителя (EtOH, пропиленгликоль (PG) или N-метилпирролидон (NMP)). Образцы оставляли уравниваться в течение нескольких суток до измерения вязкости с помощью реометра CarriMed CSL 100, оснащенного системой для автоматической установки зазора.

Этот пример ясно иллюстрирует необходимость присутствия растворителя в случае определенных предшественников депо-препаратов для того, чтобы получить вводимый препарат (см. фиг. 2). Вязкость смесей PC/GDO, не содержащих растворитель, возрастает с увеличением доли PC. Системы с низким соотношением PC/GDO (больше GDO) являются инъекционными при более низкой концентрации растворителя.

Пример 4. Приготовление композиций предшественников депо-препаратов с применением различных растворителей.

В зависимости от состава препарата, а также природы и концентрации активного вещества предпочтительно применять определенные растворители.

Препараты предшественника депо-препарата (PC/GDO/растворитель (36/54/10)) готовили с применением различных растворителей; NMP, PG, PEG400, глицерин/EtOH (90/10) по способу из примера 1. Все композиции предшественника депо-препарата представляли собой гомогенные однофазные растворы с вязкостью, которая обеспечивала возможность инъекции через шприц (23G - т.е. игла 23-го калибра; 0,6 мм × 30 мм). После инъекции предшественников препаратов в воду, взятую в избытке, в случае предшественников, содержащих NMP и PG, быстро формировалась жидкокристаллическая фаза в форме высоковязкого монолита. Жидкокристаллическая фаза имела обращенную кубическую мицеллярную (I₂) структуру. В случае PEG400, глицерина/EtOH (90/10) процесс увеличения вязкости/отверждения проходил значительно медленнее, и первоначально жидкий предшественник трансформировался в мягкий, до некоторой степени клейкий образец. Различие во внешнем виде, наверное, отражает более медленное растворение PEG400 и глицерина в избытке водной фазы по сравнению с растворением EtOH, NMP и PG.

Пример 5. Устойчивость поведения препарата в зависимости от изменений класса вспомогательного вещества.

Предшественники депо-препаратов готовили с применением GDO нескольких разных классов (поставляются Danisco, Дания), табл. 2, с применением способа из примера 1. Полученные в конечном итоге депо-предшественники содержали 36 мас.% PC, 54 мас.% GDO и 10 мас.% EtOH. Внешний вид предшественников депо-препаратов не зависел от изменения использованного класса вспомогательного вещества, и после контакта с избытком воды формировался монолит с поведением, характерным для обращенной мицеллярной кубической фазы (структура I₂).

Таблица 2. Исследуемый класс GDO

Класс GDO	Моноглицерид (мас. %)	Диглицерид (мас. %)	Триглицерид (мас. %)
A	10,9	87,5	1,6
B	4,8	93,6	1,6
C	1,0	97,3	1,7
D	10,1	80,8	10,1
E	2,9	88,9	8,2
F	0,9	89,0	10,1

Пример 6. Разрушение депо-препарата в организме крысы.

Крысе вводили различные объемы (1, 2, 6 мл/кг) предшественника депо-препарата (36 мас.% PC, 54 мас.% GDO и 10 мас.% EtOH) и снова прекращали введение через промежуток времени 14 суток. Было обнаружено, что по истечении этого времени у крысы подкожно все еще присутствовали значительные количества данных препаратов, см. табл. 3.

Таблица 3. Средний диаметр депо-монолита

Доза (мл/кг)	Средний диаметр на 3-и сутки (мм)	Средний диаметр на 14-е сутки (мм)
1 (n=3)	15,8	12,5
2 (n=3)	18,5	15,3
6 (n=3)	23,3	19,3

Пример 7. Композиции, содержащие PC и токоферол.

Препараты предшественников депо-препаратов готовили с применением нескольких разных композиций PC/ α -токоферола с применением способа из примера 1 (PC сначала растворяли в соответствующем количестве EtOH и затем добавляли α -токоферол до получения прозрачных гомогенных растворов).

Каждый препарат вводили в сосуд и уравнивали избытком воды. Фазовое поведение оценивали визуально и между скрещенными поляризаторами при 25°C. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4. Фазовое поведение препаратов, содержащих PC/ α -токоферол

α -токоферол	PC	Этанол	Фаза в избыточном объеме H ₂ O
2,25 г	2,25 г	0,5 г	H _{II}
2,7 г	1,8 г	0,5 г	H _{II} /I ₂
3,15 г	1,35 г	0,5 г	I ₂
3,6 г	0,9 г	0,5 г	I ₂ /L ₂

Пример 8. Высвобождение in vitro водорастворимого динатрия флуоресцеина.

Водорастворимый краситель, динатрия флуоресцеин (Fluo), растворяли в препарате, содержащем PC/ α -токоферол/этанол (27/63/10 мас.%) до получения концентрации 5 мг Fluo/г препарата. Когда вводили 0,1 г данного препарата в 2 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), формировалась обращенная мицеллярная (I₂) фаза. Оптическую плотность Fluo, высвобождаемого в водную фазу, регистрировали при 490 нм в течение 3 суток. Изучение высвобождения проводили в 3 мл сосуде, закрытом алюминиевым, полностью отрываемым колпачком, при 37°C. Сосуд помещали на встряхиваемую подставку при 150 об/мин.

Высвобождение Fluo из препарата, содержащего PC/ α -токоферол (см. табл. 5), свидетельствует о том, что этот (и аналогичные) препараты являются перспективными депо-системами. Кроме того, заслуживает внимания отсутствие взрывного эффекта, и высвобождение свидетельствует о том, что данное вещество может высвобождаться в течение от нескольких недель до нескольких месяцев; только около 0,4% Fluo высвобождается через 3 дня.

Таблица 5. Высвобождение in vitro динатрия флуоресцеина из композиции, содержащей PC/ α -токоферол

Препарат	% высвобождения (37° C)	
	24 часа	72 часа
PC/ α -токоферол/EtOH: 27/63/10 масс. %	< 0,1*	0,43

* Высвобождение ниже предела обнаружения для анализа оптической плотности.

Пример 9. Растворимость бупренорфина в препаратах предшественников депо-препаратов.

Растворимость бупренорфина в предшественниках препаратов определяли по следующему протоколу: к предшественникам препаратов добавляли в избытке бупренорфин, и образцы уравнивали путем перемешивания с переворачиванием при комнатной температуре в течение четырёх суток. Избыток бупренорфина удаляли путем фильтрации, и его концентрацию в предшественниках препаратов определяли с помощью ВЭЖХ. Предшественники препаратов в таблице, приведенной ниже, различаются по дополнительному растворителю (этанол (EtOH), бензиловый спирт (BzOH), полиэтиленгликоль 400 (PEG400), бензилбензоат (BzB) и диметилсульфоксид (DMSO)).

Таблица 6. Растворимость бупренорфина в различных предшественниках препаратов

Образец	Композиция предшественника препарата				Растворимость бупренорфина / масс. %
	SPC / масс. %	GDO / масс. %	EtOH / масс. %	Дополнительный растворитель / масс. %	
1	47,5	47,5	5	-	10,4
2	45	45	5	EtOH / 5	10,3
3	45	45	5	BzOH / 5	9,9
4	45	45	5	PEG400 / 5	10,8
5	45	45	5	BzB / 5	11,2
6	45	45	5	DMSO / 5	15,2

Пример 10. Поведение in vitro предшественников депо-препаратов бупренорфина.

После введения в воду или физиологический раствор (0,9% NaCl), взятые в избытке, формировалась жидкокристаллическая фаза в форме высоковязкого монолита в случае всех предшественников препаратов, описанных в примере 14. В целом, трансформация происходила несколько медленнее в случае применения дополнительного растворителя, тогда как бупренорфин, как оказалось, не оказывал сильного влияния на образование монолита.

Пример 11. Готовые к введению липидные препараты.

Препараты, указанные в табл. 7, приведенной ниже, содержащие бупренорфин, липиды и растворитель, были получены путем добавления соответствующего компонента в требуемых соотношениях в стерильные стеклянные сосуды для инъекций, после чего закрывали стерильными резиновыми пробками и алюминиевыми обжимными крышками. Перемешивание препаратов (масса образцов 5-10 г) осуществляли путем помещения сосудов на ротационный шейкер при комнатной температуре до получения жидких гомогенных препаратов. Препараты в конечном итоге стерилизовали фильтрацией через 0,22 мкм PVDF мембранные фильтры с применением давления азота около 2,5 бар.

В качестве липидов применяли Lipoid S100 (SPC) от Lipoid, Германия и Rylo DG19 Pharma (GDO) от Danisco, Дания.

Таблица 7. Готовые к введению липидные композиции бупренорфина (мас.%)

Название препарата	BUP	SPC	GDO	EtOH	NMP
A1	5,29	42,36	42,36	10,00	-
A2	7,93	41,04	41,04	10,00	-
A3	5,29	44,10	44,10	6,50	-
A4	7,81	43,60	43,60	5,00	-
A5	7,93	49,25	32,83	10,00	-
A6	7,93	32,83	49,25	10,00	-
A7	7,93	38,54	38,54	15,00	-
A8	7,93	36,04	36,04	20,00	-
A9	5,29	33,88	50,83	10,00	-
A10	5,29	46,59	38,12	10,00	-
A11	5,29	50,83	33,88	10,00	-
A12	0,53	44,74	44,74	10,00	-
A13	1,06	44,47	44,47	10,00	-

A14	2,11	43,94	43,94	10,00	-
A15	15,0	37,5	37,5	-	10,0
A16	15,0	32,5	32,5	-	20,0
A17	35,0	17,5	17,5	-	30,0
A18	35,0	14,0	21,0	-	30,0
A19	15,0	35,0	35,0	-	15,0
A20	15,0	30,0	30,0	-	25,0
A21	30,0	25,0	25,0	-	20,0
A22	40,0	12,0	18,0	-	30,0
A23	30,0	16,0	24,0	-	30,0
A24	25,0	22,0	33,0	-	30,0
A25	15,0	32,5	32,5	5,0	15,0

Пример 12 (сравнительный). Готовые к введению полимерные препараты.

Препараты, указанные в табл. 8, приведенной ниже, содержащие бупренорфин, полимер и растворитель, были получены путем добавления соответствующего компонента в требуемых соотношениях в стерильный стеклянный сосуд для инъекций, после чего закрывали стерильной резиновой пробкой и алюминиевой обжимной крышкой. Перемешивание препаратов (масса образцов 5-10 г) проводили путем помещения сосудов на ротационный шейкер при комнатной температуре до получения жидких гомогенных препаратов. Препараты в конечном итоге стерилизовали фильтрацией через 0,22 мкм PVDF мембранные фильтры с применением давления азота около 2,5 бар.

В качестве полимера применяли PLGA (тип полимера 50/50 сополимер(DL-молочной и гликолевой кислот) с характеристической вязкостью 0,59 дл/г) от Birmingham Polymers Inc., USA.

Таблица 8. Готовые к введению полимерные композиции бупренорфина (мас.%)

Название препарата	BUP	PLGA	NMP
B1	15,0	21,25	63,75
B2	20,0	20,00	60,00
B3	25,0	18,75	56,25
B4	32,5	16,9	50,6
B5	35,0	16,2	48,8
B6	40,0	15,0	45,0

Пример 13. Препараты, содержащие воду и соли бупренорфина.

Препараты, указанные в табл. 9, приведенной ниже, содержащие бупренорфин, липиды и растворитель, были получены, как описано в примере 16, приведенном выше. Для получения препаратов, содержащих воду, сначала растворяли добавки соляной кислоты (HCl) и лимонной кислоты (CA) в водной фазе с последующим добавлением к другим компонентам. Соответствующие формы солей бупренорфина (т.е. гидрохлориды, цитраты, бензоаты и памоаты) получают в препаратах после смешивания всех компонентов.

В качестве липидов применяли Lipoid S100 (SPC) от Lipoid, Германия, и Rylo DG19 Pharma (GDO) от Danisco, Дания. В качестве аббревиатур для бензойной кислоты и памовой (или эмбоновой) кислоты выступают Bz и PAM соответственно.

Таблица 9. Готовые к введению липидные композиции бупренорфина, содержащие воду и соли бупренорфина (мас.%)

Название препарата	BUP	SPC	GDO	EtOH	NM P	HCl (водн. р-р) pH 0,52	WFI	CA	Bz	PAM
C1	2,11	33,95	33,95	15,00	-	15,00	-	-	-	-
C2	5,29	31,86	31,86	15,00	-	-	15,00	1,00	-	-
C3	1,06	33,97	33,97	15,00	-	-	15,00	1,00	-	-
C4	2,11	32,95	32,95	15,00	-	-	15,00	2,00	-	-

C5	2,11	33,75	33,75	15,00	-	-	15,00	0,40	-	-
C6	2,11	38,75	38,75	10,00	-	-	10,00	0,40	-	-
C7	5,29	41,10	41,10	10,00	-	-	-	-	2,60	-
C8	5,29	35,16	35,16	5,00	15,00	-	-	-	-	4,39
C9	5,29	35,71	35,71	5,00	15,00	-	-	-	-	3,29
C10	5,29	36,26	36,26	5,00	15,00	-	-	-	-	2,19
C11	1,06	34,47	34,47	15,00	-	-	15,00	-	-	-
C12	2,11	33,95	33,95	15,00	-	-	15,00	-	-	-
C13	1,06	39,47	39,47	10,00	-	-	10,00	-	-	-

Пример 14. Наполнение предварительно наполненных шприцов липидным препаратом на основе бупренорфина.

Препарат A1, в дальнейшем называемый CAM2038, готовили согласно примеру 11, приведенному выше, при объёме партии 100 мл. Препаратом наполняли 1 мл (длинные) предварительно наполненные шприцы (1,0 мл длинные, стеклянные шприцы Gerresheimer с несъёмной тонкостенной иглой калибра 25G длиной 16 мм, покрытые силиконовым маслом, номер партии: 1000102210), и собирали ограничитель хода поршня (West 2340 4432/50/GRAU B240 Westar® RS, номер лота: 1112020528) и штоки поршня (и длинные штоки поршня для 1 мл шприца Gerresheimer 55103, номер изделия: 551030001).

Пример 15. Контролирование фармакокинетического профиля за счет композиции.

Препараты A3 и A18 (см. пример 11) вводили подкожно крысам в дозах 50 и 140 мг/кг соответственно (N = 6 на группу). Образцы крови собирали вплоть до 21 дня после введения. Концентрации в плазме определяли, как описано ниже, а соответствующие фармакокинетические профили проиллюстрированы на фиг. 4. Как можно видеть, тогда как при применении препарата A3 требуется короткий период времени до достижения Смакс (около 24 ч), а затем происходит стабильное медленное снижение уровней в плазме крови, при применении препарата A18 требуется более продолжительный период времени до достижения Смакс (около 8 суток), а затем происходит медленное снижение уровней в плазме крови. Также следует отметить, что несмотря на высокую концентрацию бупренорфина 35 мас.% в препарате A18 и более высокую введенную дозу уровни в плазме крови в течение первых суток являются более низкими по сравнению с препаратом A3.

Протокол.

Препарат A3/A18 вводили подкожно крысам в дозах 50 и 140 мг/кг, соответственно, и образцы крови получали до введения, 1, 6 ч, 1, 2, 5, 8 и 14 суток после введения. В отдельной группе вводили внутривенно (0,45 мг/кг, N = 6) Temgesic (водный вводимый раствор бупренорфина гидрохлорида с эквивалентной концентрацией основания бупренорфина 0,30 мг/мл), и образцы крови получали до введения, через 1, 5, 10, 30, 60 мин, 3, 6 и 24 ч. Концентрации в плазме определяли с помощью коммерческого набора ELISA, приспособленного для анализа бупренорфина в плазме крови крыс. Рассчитывали площадь под кривой (AUC) для соответствующих групп с обработкой, и абсолютную биодоступность рассчитывали путем сравнения AUC, полученной для группы с подкожным введением препарата A3, с AUC, полученной для группы с внутривенным введением Temgesic. Результаты выявили очень высокую абсолютную биодоступность для всех препаратов.

Пример 16.

Структуру липидной жидкокристаллической фазы гидратированных препаратов, содержащих высокую концентрацию бупренорфина, изучали с применением синхротрона SAXD. Дифрактограммы регистрировали на канале излучения 19-11-4 SAXS (MAX-lab, Lund University). В данном исследовании синхротрон SAXS применен для изучения влияния концентрации BUP на структуру жидкокристаллической (LC) фазы для 40/60 SPC/GDO и 70/30 (липид+BUP)NMP ("BJ"). Влияние температуры на структуру ЖК-фазы, содержащей 35 мас.% BUP, также изучали при 25, 37 и 42°C для охвата соответствующего температурного диапазона.

Материал.

Таблица 10. Вспомогательные вещества, примененные в эксперименте

Поясняющая информация	Аббревиатура	Производитель
Соевый фосфатидилхолин	SPC	Lipoid
Глицериндиолеат (Rylo DG 19)	GDO	Danisco

N-Метил-2-пирролидон	NMP	ISP
Фосфатно-солевой буфер	ФСБ	Sigma-Aldrich
Стерильная вода	H ₂ O	Apoteket

Вкратце, липидные препараты готовили путем взвешивания всех компонентов с последующим смешиванием на ротационном шейкере при комнатной температуре. Препараты затем уравнивали в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) при массовом соотношении 1/9 при комнатной температуре в течение 5 суток, и появление их прозрачности и гомогенности было отмечено через 3 и 4 дня после гидратации соответственно. Приблизительно 100 мг каждого препарата уравнивали с применением ФСБ.

Измерения на синхротроне SAXD осуществляли на канале 19-11-4, MAX-lab. Образцы подвергали воздействию рентгеновского излучения в течение 60 с при применении каждой из трех температур (25, 37 и 42°C). Образцы оставляли уравниваться в течение по меньшей мере 5 мин при каждой температуре до регистрации дифрактограмм.

В табл. 11 указана композиция образцов, исследованных с помощью SAXD. Данные SAXD показаны и дополнительно обсуждаются ниже.

Таблица 11. Препараты "BJ"-BUP с разной долей BUP и разведения ФСБ

ID препарата:	No	SPC/G DO	Липид/NMP/BUP	Препарат /ФСБ
4217		40/60	69,7/30,3/0	1/9
4216		40/60	59,9/29,8/10,3	1/9
4215		40/60	49,8/30,2/20,0	1/9
4214		40/60	39,9/30,2/29,9	1/9
4213-5		40/60	34,9/30,1/35,0	1/9

Эффект BUP в препаратах.

Препараты "BJ" (с высокой концентрацией, 35% BUP) с 40/60 SPC/GDO и 30% NMP характеризуются кубической мицеллярной (I2) фазой (Fd3m) при использовании всех долей BUP (0-35%), как видно на фиг. 5. Кубическая структура Fd3m также сохраняется при нагревании от 25 до 37 и 42°C. (фиг. 6).

Заключение.

Липидные жидкокристаллические фазы гидратированного препарата, содержащего BUP, были исследованы с помощью синхротрона SAXS. Данное исследование показывает, что, по меньшей мере, даже вплоть до 35%-ной концентрации BUP желаемые характеристики жидкокристаллических липидных фаз получены в том случае, когда препараты-предшественники добавлены в буфер на водной основе (10%-ный препарат в буфере). Это фазовое поведение показано при 25, 37 и 42°C и 35% BUP.

Пример 17. Предшественники препаратов с высокой концентрацией PLGA и липидов.

Препараты 2038BUP-BJ (липид - 352 мг/мл BUP) и 2038UP-AL (PLGA - 150 мг/мл BUP) готовили по протоколу, взятому из предыдущих примеров (16 и 12), и с применением компонентов, которые показаны ниже (в мас.%). Каждую композицию исследовали посредством подкожной инъекции 6 крысам с применением каждого из нескольких уровней дозы.

PK-12-454

Исследуемый препарат		BUP	SPC	GDO	NMP
2038BUP-BJ		35,00	14,00	21,00	30,00

Но группы	Но животных	Обработка	Путь введения	Объем дозы (мл/кг)	Доза BUP (мг/кг)
1	6	2038BUP-BJ	подкожно	0,17	60
2	6	2038BUP-BJ	подкожно	0,29	100
3	6	2038BUP-BJ	подкожно	0,40	140
4	6	2038BUP-BJ	подкожно	0,51	180

PK-11-415

Исследуемый препарат		BUP	PLGA	NMP
2038BUP-AL		15,00	21,25	63,75

№ группы	№ животных	Обработка	Путь введения	Доза BUP (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)
1	6	2038BUP-AL	подкожно	30	0,2
2	6	2038BUP-AL	подкожно	60	0,4
3	6	2038BUP-AL	подкожно	90	0,6

На фиг. 7 проиллюстрированы результаты измерений уровней BUP в плазме крови в течение нескольких недель после введения двух композиций. Примечательно, что липидный препарат характеризуется медленным, постепенным уменьшением дозы на протяжении исследования;

липидный препарат характеризуется уровнем в плазме крови на 28-е сутки повторного введения, который прямо и приблизительно пропорционально зависит от вводимой дозы;

препарат, содержащий PLGA, характеризуется плоским профилем с низкой общей AUC на протяжении исследования;

препарат, содержащий PLGA, очевидно, является менее дозопропорциональным, причем дозы 30 мг и 60 мг обеспечивают такой же самый профиль в плазме крови в течение первого месяца.

Для сравнения, данные по предшественникам препаратов по настоящему изобретению были нанесены на график относительно данных, приведенных в PCT/GB2011/051057, применительно к следующим композициям:

ТА 1: 15% основания бупренорфина в 45% 50/50 PLGH (26 кДа) и 55% NMP.

ТА 2: 20% основания бупренорфина в 40% 50/50 PLGH (17 кДа) и 60% NMP.

ТА 3: 20% основания бупренорфина в 20% 50/50 PLGH (26 кДа), 20% 50/50 PLGH (12 кДа) и 60% NMP.

ТА 4: 20% основания бупренорфина в 45% 50/50 PLGH (12 кДа) и 55% NMP.

На фиг. 8 проиллюстрировано сравнение готовых к применению композиций по настоящему изобретению с ранее известной полимерной композицией депо-препарата PCT/GB2011/051057. Очевидно, что даже при более низких дозах количество доступного BUP в композиции по настоящему изобретению значительно увеличено. Типичные массы крыс около 330 г, и, таким образом, дозы 60 мг/кг приравниваются до около 20 мг/крысу, но обеспечивают аналогичную доступность, оцененную с помощью AUC, до 100 мг/крысу для известного препарата.

На фиг. 9 проиллюстрировано сравнение готовых к применению композиций по изобретению с ранее известной полимерной композицией депо-препарата PCT/GB2011/051057. Очевидно, что биодоступность, оцененная с помощью AUC, форма высвобождения и пропорциональность дозы - все в значительной степени улучшены в случае применения липидных композиций по настоящему изобретению. В частности, самая низкая доза 60 мг/кг приравнивается до около 20 мг/крысу, но обеспечивает намного лучший профиль высвобождения и биодоступность, чем известная композиция при 100 мг/крысу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Предшественник депо-препарата, содержащий:

a) i) по меньшей мере один нейтральный липид с двумя ацильными группами; и

ii) по меньшей мере один фосфолипид,

где массовое соотношение (i):(ii) составляет от 5:95 до 95:5;

б) от 15 до 45 мас.% по меньшей мере одного кислородсодержащего органического растворителя, выбранного из N-метил-2-пирролидона (NMP) и диметилсульфоксида (DMSO);

в) от 21 до 55 мас.% по меньшей мере одного активного вещества, выбранного из бупренорфина в виде свободного основания или его солей, от количества предшественника депо-препарата в пересчете на свободное основание бупренорфина; и

где предшественник депо-препарата образует композицию депо-препарата при введении в организм субъекта.

2. Предшественник депо-препарата по п.1, отличающийся тем, что по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из бупренорфина и его солей, присутствует на уровне более 30 мас.% от количества предшественника депо-препарата в пересчете на свободное основание бупренорфина.

3. Предшественник депо-препарата по п.1 или 2, отличающийся тем, что указанный нейтральный

липид с двумя ацильными группами содержит по меньшей мере 50 мас.% нейтральных липидов с двумя ацильными группами, имеющих C16-C18 ацильные группы, причем в таких группах не содержится ни одной ненасыщенной связи или содержится одна или две ненасыщенные связи.

4. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что компонент (i) состоит из диацилглицеринов, где указанные диацилглицерины содержат по меньшей мере 80% глицериндиолеата.

5. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что компонент (i) состоит из диацилглицеринов, где указанные диацилглицерины содержат, по существу, 100% глицериндиолеата.

6. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный фосфолипид содержит по меньшей мере 50 мас.% фосфолипидов, содержащих C16-C18 ацильные группы, причем в таких группах не содержится ни одной ненасыщенной связи или содержится одна или две ненасыщенные связи.

7. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что компонент (ii) содержит по меньшей мере 80% фосфатидилхолина.

8. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что компонент (ii) состоит, по существу, из фосфатидилхолина.

9. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что компонент б) дополнительно содержит по меньшей мере один растворитель, выбранный из спиртов, кетонов, сложных эфиров, простых эфиров, амидов и сульфоксидов.

10. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что компонент б) состоит из N-метил-2-пирролидона (NMP).

11. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-10, содержащий дозу бупренорфина в диапазоне от 10 до 200 мг в пересчете на свободное основание бупренорфина.

12. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-11, содержащий дозу бупренорфина в диапазоне от 20 до 200 мг в пересчете на свободное основание бупренорфина.

13. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-12, содержащий дозу бупренорфина в диапазоне от 40 до 140 мг в пересчете на свободное основание бупренорфина.

14. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-13, содержащий 25 мас.% или более бупренорфина от количества предшественника депо-препарата в пересчете на свободное основание бупренорфина.

15. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-14, содержащий 30 мас.% или более бупренорфина от количества предшественника депо-препарата в пересчете на свободное основание бупренорфина.

16. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что массовое соотношение компонентов (i):(ii) составляет от 40:60 до 80:20.

17. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-16, отличающийся тем, что массовое соотношение компонентов (i):(ii) составляет от 50:50 до 70:30.

18. Предшественник депо-препарата по любому из пп.1-17, отличающийся тем, что он содержит:

а) i) 15-25 мас.% глицериндиолеата; ii) 10-25 мас.% фосфатидилхолина;

б) 20-35 мас.% N-метил-2-пирролидона (NMP); и

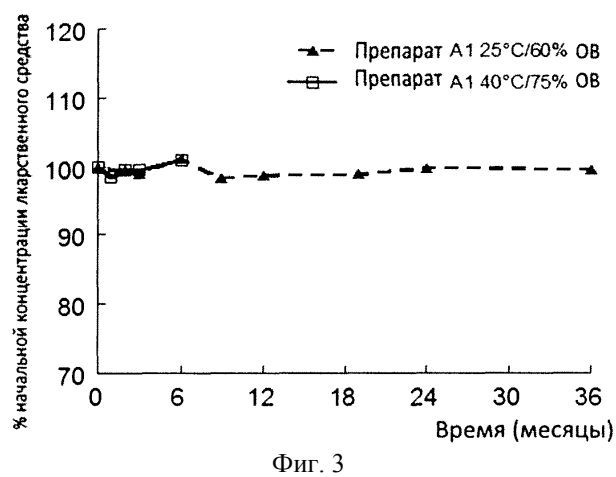
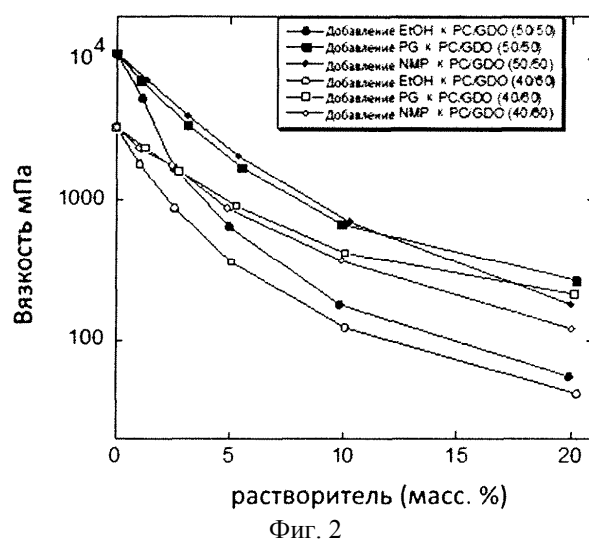
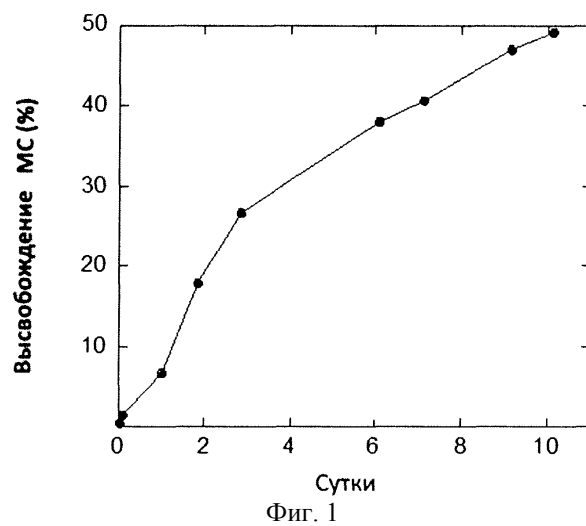
в) 31-40 мас.% бупренорфина или его солей в пересчете на свободное основание бупренорфина.

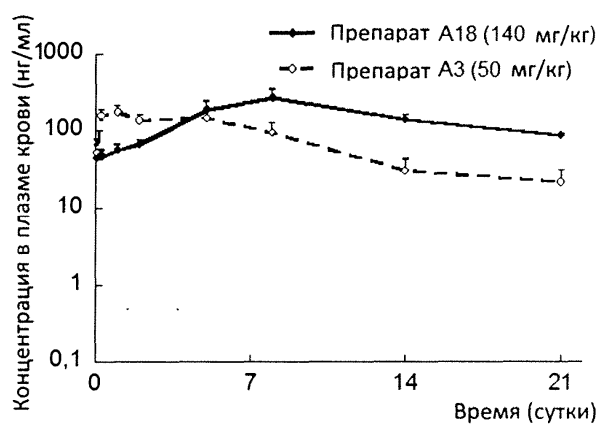
19. Способ лечения или профилактики человека или животного по медицинскому показанию, в случае которого назначаются опиоиды, включающий введение предшественника депо-препарата по любому из пп.1-18.

20. Способ по п.19 для лечения боли, для поддерживающей терапии опиоидами, или для лечения опиоидной зависимости путем детоксикации и/или поддержания, или для лечения или профилактики симптомов отмены опиоидов и/или отмены кокаина.

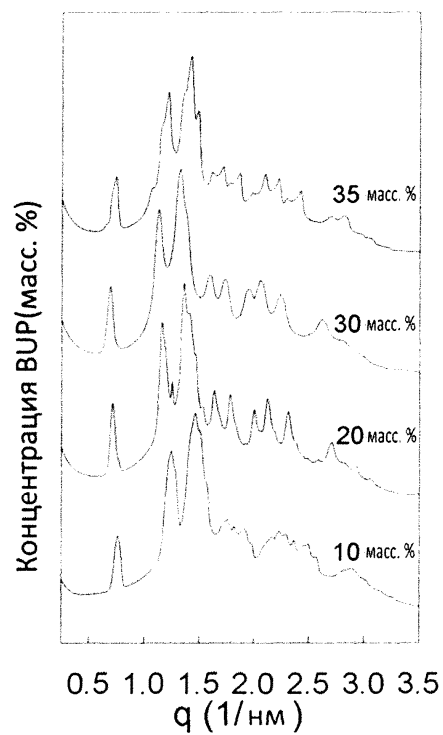
21. Способ по п.19 или 20, включающий введение предшественника депо-препарата по любому из пп.1-18 один раз в месяц.

22. Способ по п.19, включающий перевод субъекта с принимаемой ежедневно сублингвальной формы бупренорфина на препарат бупренорфина с пролонгированным высвобождением, включающий ежемесячное введение указанному субъекту предшественника депо-препарата бупренорфина по любому из пп.1-18, содержащего от 0,5 до 3 его предыдущих суточных доз сублингвальной формы бупренорфина.

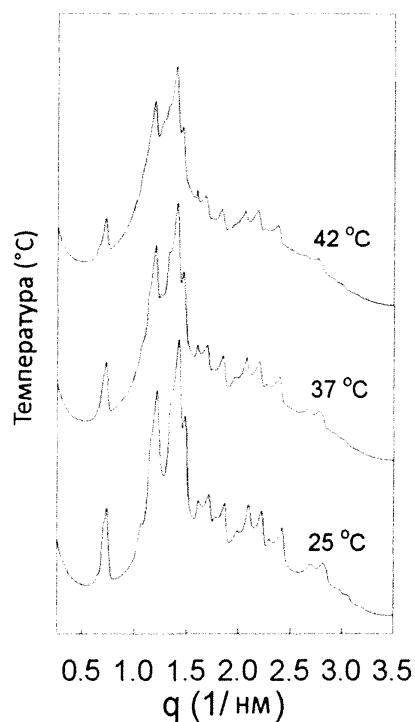




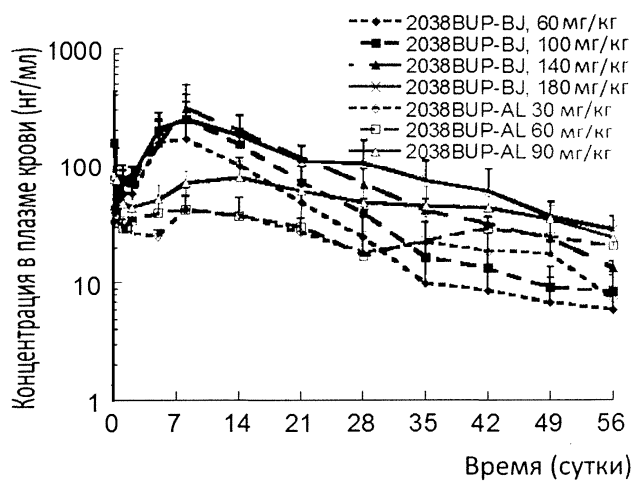
Фиг. 4



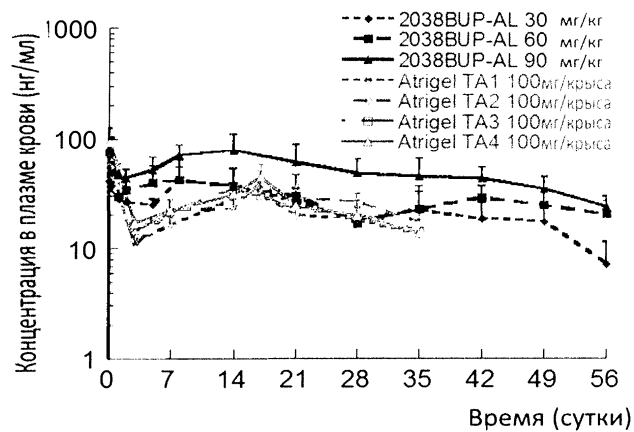
Фиг. 5



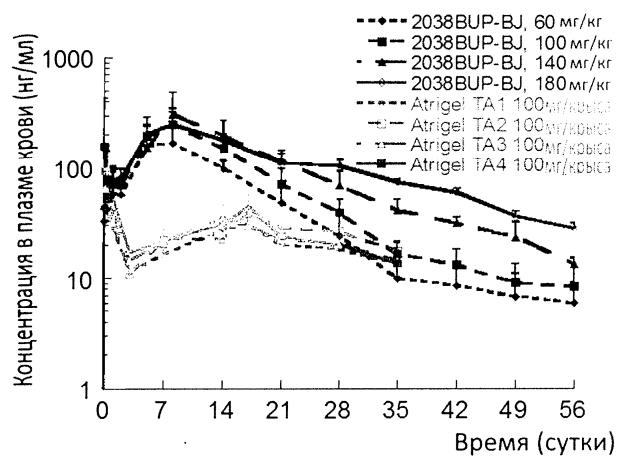
Фиг. 6



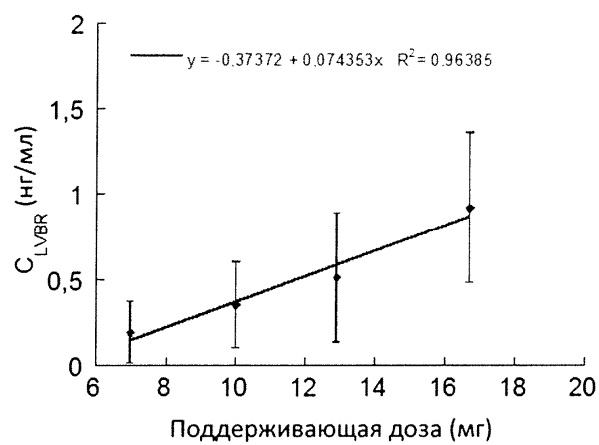
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

