

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036233**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.16

(21) Номер заявки
201890194

(22) Дата подачи заявки
2016.07.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

(54) СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НЕРАСТВОРИМЫХ ИЛИ СЛАБОРАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ

(31) 14/801578

(32) 2015.07.16

(33) US

(43) 2018.10.31

(86) PCT/EP2016/066999

(87) WO 2017/009480 2017.01.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАРИНОМЕД БИОТЕК АГ (АТ)

(56) WO-A1-2014163558
WO-A2-02074238
US-A1-2010034956
EP-A1-2815746

(72) Изобретатель:
**Грассауэр Андреас, Пришл-
Грассауэр Ева, Бодентайк Анжелика,
Морокутти-Курц Мартина, Наковитч
Сабине, Кайнц Корнелия (АТ)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В заявке описан способ получения фармацевтической или косметической композиции, содержащей нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, включающий добавление сапонинового компонента, выбранного из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в водный растворитель в количестве, достаточном для инициации образования мицелл; где концентрацию сапонинового компонента доводят до значения от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина; добавление в водный растворитель декспантенола в концентрации от 0,5 до 5% об./об. и доведение рН водного растворителя до значения в диапазоне от 4 до 8; в котором указанное гидрофобное органическое соединение добавляют в водный растворитель до добавления сапонинового компонента или в котором гидрофобное органическое соединение предварительно растворяют в фармацевтически или косметически приемлемом органическом растворителе, после чего органический растворитель, содержащий предварительно растворенное гидрофобное органическое соединение, смешивают с водным растворителем, содержащим сапониновый компонент; с получением фармацевтической или косметической композиции, в которой по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солюбилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим или косметическим композициям, содержащим нерастворимое или слабо растворимое в воде органическое соединение, растворенное в водном растворителе, в существенно увеличенных концентрациях.

B1

036233

036233

B1

Область техники

Настоящая заявка принадлежит, главным образом, к области органической химии и относится к способу существенного увеличения растворимости органических соединений, нерастворимых или слаборастворимых в воде, в частности терапевтически или косметически полезных лекарственных средств или агентов, в водных растворителях. Настоящая заявка дополнительно относится к водным фармацевтическим или косметическим композициям, содержащим повышенные концентрации растворенных органических соединений, нерастворимых или слаборастворимых в воде, имеющих терапевтическую или косметическую ценность.

Введение

В большинстве случаев, если активный фармацевтический агент или лекарство должно быть системно биодоступным, оно должно быть легко растворимо в жидкостях организма млекопитающего. Поскольку основой таких жидкостей является вода, то слабая растворимость в воде физиологически активных органических соединений всегда была и продолжает быть трудной задачей для разработчиков лекарственных средств.

Стероиды составляют один из известных и важных классов физиологически активных и терапевтически значимых соединений, растворимость которых в воде настолько мала, что их относят к классу липидов. Состав стероидных лекарственных препаратов зачастую меняют на новые лекарственные препараты, которые предназначены, главным образом, для лечения гормональных дисбалансов или воспалительных состояний, которые могут вызывать более или менее тяжелые патологические респираторные, дерматологические или офтальмологические симптомы. Таким образом, разработчики лекарственных средств ищут подходящие способы улучшения доставки слаборастворимых стероидов в кожу, слизистые ткани или в системный кровоток. В результате предложены и внедрены некоторые практические решения.

Пропиленгликоль используют в качестве солюбилизатора для различных стероидов, представляющих собой медицинский интерес, особенно для противовоспалительных стероидов. В канадском патенте 1119957 описан раствор гидрокортизона в водном пропиленгликоле при слабокислом pH, где пропиленгликоль представлен в концентрациях от 15 до 50 мас.%, а стероид представлен в концентрациях от 0,025 до 0,4 мас.% композиции.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) также используют вместе с пропиленгликолем для получения растворителей для стероидов. В европейском патенте EP 246652 описаны флунизолид и беклометазон в лекарственных формах назального спрея в концентрациях до 0,05% массы на объем композиции. В патенте США 4868170 описаны лосьоны, содержащие типредан (стероид, имеющий растворимость в воде менее 0,2 мг/л) в концентрациях до 0,15 мас.% в системе носителя, которая содержит ПЭГ (молекулярная масса 350-500 Да) в концентрации 62-70 мас.% и пропиленгликоль в концентрации 10-20 мас.%, а также 15-25 мас.% воды. В международной заявке на патент WO 2006/029013 предложены комбинации пропиленгликоля (обычно 2,5-15 мас.%) и пропиленкарбоната (обычно 2,5-7,5 мас.%) для повышения концентрации стероида в лекарственных формах андростанов для местного применения, в частности флутиказона пропionato в концентрациях до 0,1 мас.%.

Было обнаружено, что диметилизосорбид повышает растворимость преднизона, дексаметазона и преднизолона при добавлении в систему растворителя, содержащую пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и воду, причем максимальная растворимость каждого лекарства достигается при соотношении концентраций диметилизосорбида/воды или диметилизосорбида/пропиленгликоля 1:2 или около указанного соотношения, что подразумевает необходимость применения высоких концентраций диметилизосорбида.

Большинство систем растворителей для стероидов, включая вышеупомянутые системы, могут быть подходящими для дерматологического применения для нанесения на поверхность кожи, но они не соответствуют в достаточной степени требованиям для пероральной или чресслизистой доставки стероидов в различных терапевтических применениях и, в частности, при лечении воспалительных состояний дыхательных путей или глаз. Причина заключается в том, что эффективная концентрация стероида в воде далека от оптимальной концентрации для предполагаемой цели, и/или вязкость раствора слишком высока для обеспечения удобного нанесения, например, для разбрызгивания мелких капель в носу. Кроме того, композиции с высокой вязкостью могут вызывать чувство липкости в носу, что обычно считается некомфортным. Еще хуже, что глазные капли с высокой вязкостью могут ухудшать зрение. Кроме того, напряжение сдвига, создаваемое при энергичном механическом встряхивании, необходимом для получения мелкодисперсных суспензий или эмульсий в вязких системах растворителя или носителя, может отрицательно влиять на высокомолекулярные соединения, одновременно присутствующие в системах растворителя или носителя, такие как адъюванты или добавки, такие как, например, каррагенаны. И, наконец, многие из указанных препаратов обычно имеют проблемы стабильности, поскольку стероиды склонны к выпадению в осадок при продолжительном хранении.

В целом, слизистые ткани чрезвычайно чувствительны, и нежелательные побочные эффекты часто возникают даже при использовании в остальном хорошо переносимых соединений. Например, даже введение чистой воды в нос может вызывать чихание и симптомы простуды. Следовательно, существуют

ограниченные возможности для разработки водных композиций соединений, нерастворимых в воде, которые подходят для чресслизистого введения.

Различные противомаларийные лекарства имеют чрезвычайно ограниченную растворимость в воде. Например, артемизинин и его химические производные лишь слабо растворимы в воде. Люмефантрин, который часто используют в комбинации с артемизинином, практически нерастворим в воде (растворимость 0,002%). Куркумин, другое потенциальное противомаларийное лекарство, также характеризуется основным недостатком, заключающимся в слабой растворимости в воде, стабильности раствора и пероральной биодоступности.

Другой класс соединений, для которых растворимость в воде является ограничивающим фактором во многих фармацевтических препаратах, включает циклические соединения, имеющие иммунодепрессивную и противовоспалительную активность, такие как циклоспорин А, представляющий собой крупный циклический пептоид; такролимус, также обозначаемый FK-506, который является макроциклическим лактоном; и сиролимус, другой макроциклический лактон, который известен также как рапамицин. Указанные соединения имеют молекулярную массу, которая даже больше молекулярной массы многих стероидов, и они структурно отличны от стероидов, и от обычных противомаларийных препаратов. В данной области техники описаны многие решения для получения водных препаратов, похожих на вышеупомянутые. Однако во всех случаях такие препараты трудно изготавливать, или они не обладают достаточной стабильностью при хранении, и/или они не являются, по меньшей мере, квазигомогенными растворами.

Таким образом, из вышесказанного можно сделать вывод, что сохраняется потребность в улучшении растворимости в воде терапевтически или косметически полезных соединений, нерастворимых или слабо растворимых в воде, для обеспечения улучшенной локальной или системной биодоступности, а также для улучшения физической и химической стабильности при хранении.

Краткое описание изобретения

Авторами настоящего изобретения неожиданно обнаружено, что слабая растворимость многих органических соединений в водной среде может быть успешно преодолена, и что растворимость таких соединений во многих случаях резко увеличивается в несколько раз и даже на несколько порядков при добавлении очень низких концентраций сапонинового компонента к указанной водной среде, обычно терапевтически приемлемому водному растворителю или системе растворителя, и при смешивании с водным растворителем или системой растворителя части требуемого гидрофобного органического соединения, нерастворимого или слабо растворимого в воде, предварительно растворенного в обычном неводном органическом растворителе.

Эксперименты, выполненные авторами настоящего изобретения, подтверждают, что эффект солюбилизации сапонинов, подходящих для осуществления вариантов реализации, описанных в настоящем документе, не ограничен взаимодействием с конкретным классом соединений, нерастворимых или слабо растворимых в воде, которые имеют близкую химическую, физиологическую или структурную схожесть, а напротив широко применим к подавляющему большинству гидрофобных органических соединений, включая терапевтически пригодные соединения, упомянутые в настоящем документе.

Кроме того, авторами настоящего изобретения обнаружено, что добавление декспантенола может способствовать и в некоторых случаях даже улучшать солюбилизирующий эффект сапонинов. Возможно еще более важно, было установлено, что декспантенол также может стабилизировать растворы, содержащие сапонин, при продолжительном хранении при температуре окружающей среды.

Соответственно в одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической или косметической композиции, содержащей нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, включающему

добавление сапонинового компонента, выбранного из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в водный растворитель в количестве, достаточном для инициации образования мицелл;

где концентрацию сапонинового компонента доводят до значения от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина;

добавление в водный растворитель декспантенола в концентрации от 0,5 до 5% об./об.; и

доведение рН водного растворителя до значения в диапазоне от 4 до 8;

в котором указанное гидрофобное органическое соединение добавляют в водный растворитель до добавления сапонинового компонента; или

в котором гидрофобное органическое соединение предварительно растворяют в фармацевтически или косметически приемлемом органическом растворителе, после чего органический растворитель, содержащий предварительно растворенное гидрофобное органическое соединение, смешивают с водным растворителем, содержащим сапониновый компонент;

с получением фармацевтической или косметической композиции, в которой по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солюбилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе.

Фармацевтические или косметические композиции, содержащие систему растворителя, описанную в настоящем документе, с добавлением или без добавления декспантенола в качестве солюбилизатора и/или стабилизатора, обычно совместимы со слизистыми поверхностями. При наличии в составе декспантенола они стабильны при комнатной температуре в течение по меньшей мере одного месяца, многие из них даже в течение по меньшей мере 3 месяцев, т.е. они не разлагаются на многофазовые системы, такие как, например, жидкость-жидкость (жирная/водная фазы) или жидкость-твердое вещество (твердые частицы/водная фаза), и/или не теряют более 5% фармацевтической или физиологической активности в течение указанного периода хранения. Как правило, они представляют собой бесцветные прозрачные растворы, которые могут быть стерилизованы фильтрацией с применением стандартных способов, а также могут быть составлены в виде непрозрачных препаратов, таких как гидроколлоиды, эмульсии, суспензии, кремы, гели или мази для конкретных применений.

Соответственно в другом варианте реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или косметической композиции, содержащей нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, характеризующейся тем, что водная система растворителя содержит буфер, доведенный до значения pH от 4 до 8, и сапониновый компонент, выбранный из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в концентрации, равной или выше критической концентрации мицеллообразования, где концентрация сапонинового компонента составляет от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина, причем водный растворитель содержит декспантенол в концентрации от 0,5 до 5% об./об., и по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солюбилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлена растворимость глюкокортикоида будесонида в 0,25× буфере Мак-Илвейна (доведенном до pH 6,0), содержащем 0, 5, 10 и 15% (масса на объем) пропиленгликоля, без добавления сапонинового компонента и в отсутствие декспантенола.

Фиг. 2a и 2b относятся к концентрациям растворенного будесонида через один месяц хранения при температуре окружающей среды ($T \sim 20-25^\circ\text{C}$) в 0,25× буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% (фиг. 2a) и 10% (фиг. 2b) пропиленгликоля (максимальная концентрация будесонида 550 мкг/мл).

Фиг. 3a и 3b основаны на таких же данных, как представлены на фиг. 2a/2b, но через 3 месяца хранения при температуре окружающей среды ($T \sim 20-25^\circ\text{C}$).

На фиг. 4 показано, что 0,03% мас./об. эсцина и 5% об./об. декспантенола независимо повышают растворимость будесонида в буфере Мак-Илвейна в отсутствие пропиленгликоля.

На фиг. 5 показано, что глицирризин и сапонины из экстракта *Quillaja saponaria* не оказывают существенного влияния на растворимость стероида в отсутствие декспантенола.

На фиг. 6 представлены данные растворимости глюкокортикоида флутиказона пропионата в 0,25× буфере Мак-Илвейна (доведенном до pH 6), содержащем комбинации пропиленгликоля (0, 5 и 10%), эсцина (0, 0,03, 0,1%) и декспантенола (0, 2, 5%).

На фиг. 7 показано влияние концентрации декспантенола и сапонины на растворения флутиказона пропионата в 0,25× буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля (максимальная достигнутая концентрация=5 мкг/мл). А - 0% декспантенола; В - 5% декспантенола; ось x - % глицирризина.

На фиг. 8a показана взаимосвязь между растворенным будесонидом (ось y) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля и 1,2 г/л йота-караггенона, и переменными концентрациями декспантенола и эсцина через 3 месяца хранения при температуре окружающей среды ($T \sim 20-25^\circ\text{C}$): концентрации декспантенола при 0% (серия А), 2% (серия В) или 5% об./об. (серия С); ось x - концентрации эсцина.

На фиг. 8b представлены аналогичные данные, полученные в результате такого же эксперимента, как на фиг. 8a, за исключением того, что экспериментальный раствор дополнительно содержал 0,4 г/л каппа-караггенона.

На фиг. 9a показана взаимосвязь между концентрациями растворенного будесонида (ось y) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 10% пропиленгликоля, 1,2 г/л йота-караггенона и необязательно декспантенол, с одной стороны, и концентрациями сапонины, с другой стороны, через один месяц хранения при температуре окружающей среды; ось x - концентрация эсцина.

На фиг. 9b представлены аналогичные данные, полученные в результате такого же эксперимента, как на фиг. 9a, за исключением того, что экспериментальный раствор дополнительно содержал 0,4 г/л каппа-караггенона.

На фиг. 10 представлены концентрации растворенного флутиказона пропионата (ось y) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля, 7,5 г/л гиалуроновой кислоты и необязательно декспантенол, относительно различных концентраций эсцина (ось x) через один месяц хранения при температуре окружающей среды; А - 0% декспантенола; В - 2% декспантенола; С - 5% декспантенола; ось x - мас./об.% эсцина; ось y - мкг/мл флутиказона пропионата.

На фиг. 11a и 11b показано влияние концентраций эсцина (фиг. 11a) или глицирризина (фиг. 11b) на образование мицелл по результатам измерения с помощью флуоресцентного красителя (Hoechst 33342) в воде при комнатной температуре в качестве подходящего индикатора; ось x - % эсцина или % глицирризина; ось y - относительные единицы флуоресценции (ОЕФ).

На фиг. 12 представлено испытание стабильности растворенного FK-506; 300 мкг/мл FK-506 растворяли в композиции, содержащей эсцин и либо не содержащей декспантенол (А), либо содержащей 60 мг/мл декспантенола (В), которую хранили при 4°C в течение 3 месяцев.

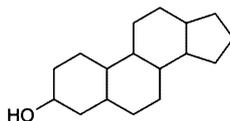
На фиг. 13 представлены результаты экспериментов лиофилизации с растворенным FK-506 в двух различных концентрациях, т.е. 100 мкг/мл (А, С) и 300 мкг/мл (В, D); левые темные столбцы представляют собой концентрацию растворенного FK-506 до лиофилизации; правые столбцы представляют собой концентрации FK-506 через 24 ч после разведения в воде с добавлением 50 мг/мл декспантенола и либо 30 мг/мл (А, В), либо 50 мг/мл (С, D) пропиленгликоля; ось y показывает мкг/мл растворенного FK-506.

На фиг. 14 представлена кинетика проникновения флутиказона пропионата *ex vivo* в носовую слизистую свиньи; А (верхняя линия) 5 мкг/мл флутиказона пропионата, полученного согласно настоящему изобретению; В (нижняя линия) 5 мкг/мл, полученного в качестве сравнительной суспензии без сапонины; ось x - время инкубации в минутах; ось y - нг флутиказона пропионата/г ткани.

На фиг. 15 представлены уровни TNF-альфа в процентах от необработанного контрольного образца (100%) при введении будесонида в модели LPS-индуцированного острого воспаления легких; А - сравнительная суспензия будесонида с концентрацией 1,28 мг/мл; В - сравнительная суспензия будесонида с концентрацией 0,3 мг/мл; С - экспериментальный раствор будесонида с концентрацией 0,3 мг/мл.

Определения

Термин "стероид" в данном контексте означает любое и все соединения, которые основаны на карбонной структуре стерина из четырех карбоциклов, как показано ниже на формуле А



Формула А

Стероиды, проявляющие гормональное действие, подразделяют на два основных класса: глюкокортикоиды, которые регулируют метаболизм углеводов, жиров и белков и зачастую обладают противовоспалительным действием, и минералокортикоиды, которые регулируют уровни электролитов и воды. Стероиды, упомянутые в настоящем документе, обычно являются кортикостероидами, и могут быть выбраны из группы, состоящей из глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Подходящие примеры включают любой из будесонида, флутиказона, флутиказона пропионата и мометазона фууроата.

Термин "противомаларийный" или "противомаларийное лекарственное средство" в данном контексте означает любое и все соединения, которые известны в настоящее время или станут известны в будущем для остановки, уменьшения или предупреждения инфекций внутриклеточных паразитов рода *plasmodium*, переносимых москитами, и которые нерастворимы или слабо растворимы в воде. Типичные представители данной категории соединений - артемизинины и люмефантрин.

Термин "иммунодепрессанты" или "макроциклические иммунодепрессанты" в данном контексте означает любую и все макроциклические молекулы, которые известны в настоящее время или станут известны в будущем для снижения или подавления иммунных реакций у млекопитающих, предпочтительно которые связывают иммунофилины и которые нерастворимы или только слабо растворимы в воде. Иллюстративные примеры таких макроциклических молекул включают циклоспорин, такролимус и сиролимус (рапамифин) и их химические модификации, а также такие соединения, как биолимус А9, зотаролимус, эверолимус, миолимус, новолимус, пимекролимус, ридафоролимус и темсиролимус.

Термин "сапонин" в данном контексте означает гликозиды, которые содержат тритерпеноидную или стероидную агликоновую каркасную структуру (сапогенин) и один или более моносахаридных или олигосахаридных остатков или цепей, присоединенных к сапогенину. Сапонины, особенно предпочтительные в настоящем документе, представляют собой эсцин, глицирризин и экстракт *Quillaja saponaria*.

Термин "эсцин" в данном контексте включает любые и все сапонины, упомянутые в литературе под названиями альфа- и бета-эсцин, или альфа- и бета-эсцин соответственно; их смеси; их соли, содержащие одно-, двух- или трехвалентные катионы; и сложные эфиры, образованные с органическими кислотами и/или спиртами, в частности с низкомолекулярными органическими кислотами и/или спиртами, главным образом, одновалентными кислотами и/или спиртами.

Термин "глицирризин" в данном контексте следует понимать как эквивалент термина "глицирризиновая кислота" в обеих 18-альфа и 18-бета формах.

Термин "экстракт *Quillaja saponaria*" в данном контексте относится к имеющемуся в продаже продукту *Quillaja Saponaria* (экстракт коры мыльного дерева), который одобрен в качестве ингредиента для применения в пищевых продуктах и напитках (GRAS) Управлением по контролю качества пищевых

продуктов и лекарственных средств США, раздел 21 CFR 172-510, номер FEMA 2973. Он также одобрен в качестве ингредиента для аналогичного применения в Европейском Сообществе под кодом E 999, актуальный CAS номер: 068990-67-0 или список EPA 4A, CAS номер: 1393-03-9 (сапонин килайи).

Термин "воспалительное состояние" в данном контексте включает все острые или хронические состояния, при которых ткань тела млекопитающего поражена по меньшей мере одним симптомом, выбранным из группы, состоящей из отека, припухлости, локально повышенной температуры, болезненности и боли, и/или повышенным содержанием маркеров воспаления, таких как реактивный белок С, или провоспалительных цитокинов, или любой комбинацией таких симптомов и повышенных уровней маркеров воспаления.

Термин "противовоспалительный стероид" включает все стероиды, которые могут уменьшать любой из вышеуказанных симптомов воспаления в организме млекопитающего. Наиболее важными членами данной группы являются глюкокортикоиды.

Подробное описание изобретения

Авторами настоящего изобретения установлено, что даже небольшие количества сапонинов, добавляемых в водный растворитель, могут резко повышать растворимость в воде гидрофобных органических соединений, включая множество терапевтически ценных соединений. Концентрации эффективно растворенного гидрофобного органического соединения в водных растворителях, которые могут быть достигнуты в соответствии с настоящим изобретением, по меньшей мере, в несколько раз и даже на несколько порядков выше, чем концентрации тех же соединений в обычных водных системах растворителей без сапонины, например в воде/пропиленгликоле.

Полученные к настоящему времени экспериментальные данные позволяют предположить, что сапониновый компонент в концентрациях, необходимых для улучшения сольubilизации, образует специфические мицеллы или мицеллоподобные структуры с гидрофобными органическими соединениями, что приводит к снижению площади контакта гидрофобных частиц таких соединений с водной средой, снижая гидрофобность и повышая растворимость в воде.

Помимо эффекта сапонины добавление декспантенола к композициям, полученным в соответствии с настоящим изобретением, в концентрациях, обычно более высоких, чем концентрации сапонинов, а в других вариантах реализации - в концентрациях от 1 до 5% об./об. может предотвращать осаждение растворенных гидрофобных органических соединений, особенно стероидов, при хранении. Кроме того, он может препятствовать разрушению смеси ингредиентов таких композиций на многофазную систему во время долгосрочного хранения при комнатной температуре. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает возможность подбора концентраций сапонинов и декспантенола для полного соответствия требованиям применения на чувствительных слизистых поверхностях носа, рта, глаз, дыхательных путей, кишечного тракта, половых и аноректальных областей, а также других частей тела млекопитающего.

Соответственно в одном варианте реализации настоящее изобретение относится к способу улучшения стабильности при хранении водных растворов сольubilизированных гидрофобных органических соединений, нерастворимых или только слабо растворимых в воде, причем помимо сапонинового компонента добавляют декспантенол в качестве усилителя сольubilизации и/или в качестве стабилизирующего агента.

В данном случае следует отметить, что принцип настоящего изобретения также можно использовать в отношении существующих водосодержащих растворов, суспензий, эмульсий или гидроколлоидов таких нерастворимых или слабо растворимых в воде соединений, в частности применяемых в терапии или косметике соединений, посредством добавления любого одного или обоих из сапонинового компонента и компонента декспантенола к такому раствору, суспензии, эмульсии или гидроколлоиду. Результатом является существенное увеличение концентрации эффективно растворенного гидрофобного соединения, т.е. ранее не растворенного гидрофобного соединения, переведенного в растворенное состояние.

Результатом также является улучшение биодоступности указанных соединений, что приводит к улучшению фармакокинетики и динамики реакций гидрофобных соединений в организме реципиента, а также к активации более раннего начала требуемого фармакологического действия в случае фармацевтически активных соединений.

Кроме того, следует подчеркнуть, что не содержащие частиц и обычно бесцветные и прозрачные растворы, полученные в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, можно напрямую подвергать стерилизующей фильтрации. В этом состоит отличие от известных в данной области техники способов получения стерильно отфильтрованных двухфазных препаратов, т.е. суспензий, эмульсий или гидроколлоидов, которые обычно включают стерилизующую фильтрацию исключительно органического раствора, содержащего требуемое гидрофобное соединение, и отдельно стерилизующую фильтрацию водного буфера, и смешивание водного буфера с органическим раствором. Однако в результате такой процедуры основная часть молекул гидрофобного соединения, растворенного в органической фазе, выпадает в осадок при приведении в контакт с водным буфером, что приводит к образованию суспензии, эмульсии или гидроколлоида, содержащего лишь очень небольшое количество эффективно сольubilизированного соединения вместе с гораздо большим количеством нерастворенного, необязательно дисперс-

ного вещества указанного соединения.

Такие способы получения стерильных препаратов также можно использовать в вариантах реализации настоящего изобретения, однако различие заключается в том, что компонент водного буфера дополнительно содержит сапонин, а также необязательно декспантенол, с получением препаратов, подобных известным в данной области техники, в которых, однако, концентрация растворенного гидрофобного соединения существенно увеличена по сравнению с соответствующими препаратами, известными в данной области техники, без сапонина и необязательных компонентов декспантенола.

Однако один из вариантов реализации настоящего изобретения относится к водным двухфазным препаратам, т.е. к препаратам, выбранным из группы, состоящей из суспензий, эмульсий и гидроколлоидов, содержащим сапонин, а также необязательно компонент декспантенола, в которых концентрация эффективно растворенного гидрофобного органического соединения существенно увеличена по сравнению с концентрацией, достигаемой в соответствующем обычном препарате без сапонина и необязательного компонента декспантенола.

С учетом того, что многие современные препараты, содержащие гидрофобные соединения, основаны на системах растворителей, содержащих один или более органических растворителей вместе с подходящим количеством воды, задача настоящего изобретения заключается также в обеспечении способа снижения доли неводного органического растворителя или смеси растворителей в композиции, содержащей слаборастворимое или нерастворимое в воде гидрофобное органическое соединение, с одновременным увеличением доли чистого водного растворителя или буферной системы в указанной композиции. Это позволит преодолеть различные недостатки современных препаратов, более подробно рассмотренных выше, и позволит значительно расширить спектр терапевтических или косметических применений и, в частности, в отношении профилактического или терапевтического перорального, а также парентерального, например, трансдермального и чресслизистого, применения таких гидрофобных органических соединений или лекарств.

Соответственно другой вариант реализации настоящего изобретения относится к системе растворителей на водной основе для нерастворимых или слаборастворимых в воде соединений, содержащей водный раствор и один или более сапонинов и необязательно декспантенол, помимо обычных органических растворителей или солюбилизаторов, используемых в данной области техники для растворения таких соединений.

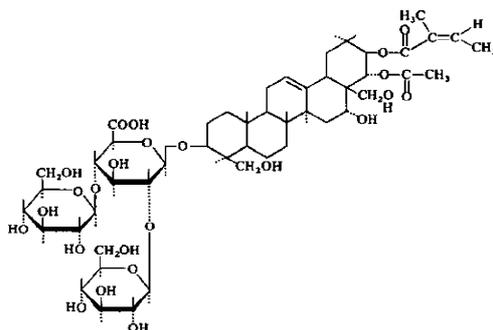
Термин "улучшение растворимости гидрофобных соединений" в данном контексте следует понимать как улучшение растворимости в воде гидрофобных соединений без химической модификации таких соединений. Более конкретно, указанный термин включает существенное увеличение концентрации нерастворимого или умеренно растворимого соединения в его растворенном, не дисперсном состоянии в водном растворителе по сравнению с концентрацией того же соединения в растворенном состоянии, которая может быть достигнута без применения принципа согласно настоящему изобретению.

Термин "увеличение стабильности" водного раствора гидрофобных соединений в данном контексте следует понимать как существенное увеличение стабильности при хранении водного раствора гидрофобного соединения по сравнению со стабильностью при хранении, которая может быть достигнута без добавления декспантенола. Более конкретно, "стабильность при хранении" следует понимать как способность фармацевтической или косметической композиции сохраняться, по существу, в неизменном виде в течение заданного периода времени, т.е. без появления каких-либо признаков осаждения рассматриваемого растворенного соединения(-ий), без каких-либо признаков разложения композиции на две или более фазы, таких как фазы жидкости-жидкости (эмульсия) или фазы жидкости-твердого вещества (суспензия), и предпочтительно без существенного снижения физиологической активности композиции.

Различные классы или категории химически различных и физиологически разных фармацевтически активных агентов, упомянутых в настоящем документе, имеют общее свойство, а именно высокую свойственную гидрофобность и, следовательно, лишь небольшую растворимость в воде или ее отсутствие. Соответственно несмотря на то, что гидрофобные соединения, в явном виде упомянутые в настоящем документе, являются подходящими примерами для применения в соответствии с настоящим изобретением, специалистам в данной области техники понятно, что настоящее изобретение можно применять в отношении любых таких классов или категорий гидрофобных и умеренно растворимых в воде химических соединений, независимо от их физиологической активности или применимости в косметике. Так, примеры нерастворимых или слаборастворимых в воде гидрофобных органических соединений, которые в явном виде упомянуты в настоящем документе как пригодные для улучшения растворимости в воде, не являются исчерпывающими и, следовательно, их не следует толковать как ограничение объема настоящего изобретения, изложенного в формуле изобретения.

Один иллюстративный сапониновый компонент, наиболее подходящий согласно настоящему изобретению, представляет собой эсцин. Эсцин является хорошо известным тритерпеновым сапониновым продуктом, который может быть получен из конского каштана (плоды *Aesculus hippocastanum*) посредством экстракции спиртом и другими органическими растворителями. Она представляет собой смесь близкородственных тритерпеновых производных с высокой степенью гидроксирования, в которых триглицидная кислота или уксусная кислота связаны в виде сложных эфиров, а две молекулы глюконовой ки-

слоты присоединены через гликозидные связи. Компоненты смеси, образующие эсцин, отличаются сахарными остатками, а также ацетильным заместителем агликона. Основной гликозид в эсцине имеет следующую химическую структуру (формула В):

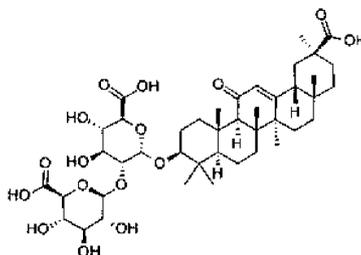


Формула В

Композиции на основе эсцина используют для лечения различных состояний венозной недостаточности и чрезмерной микрососудистой проницаемости в течение нескольких десятилетий. В продаже имеются гели для местного применения для лечения локального отека вследствие варикозного расширения вен или геморроя, и они обычно содержат пропиленгликоль, изопропанол и карбомеры. Выпускаются также пероральные препараты эсцина.

В европейском патенте EP 1090629 описаны комбинации эсцина и сульфата декстрана для предупреждения или лечения раздражений вокруг глаз индивидуума.

Глицирризин, сапонин из *Glycyrrhiza glabra*, состоит из тритерпенового агликона глицирретиновой кислоты и глюкуроновой кислоты. Он является сладким компонентом лакрицы и находит широкое применение в пищевой и косметической промышленности. Глицирризин обладает заметными противовоспалительными, противодиабетическими, антиокислительными, противоопухолевыми, противомикробными, противовирусными и гепатопротекторными свойствами. Ниже представлена его структура (формула С)



Формула С

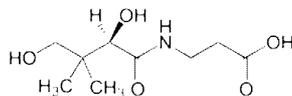
В международной заявке на патент WO 2002/074238 описано применение глицирризина при получении хорошо растворимых в воде комплексов широкого ряда умеренно растворимых соединений, которые содержат по меньшей мере один атом азота. Указанные комплексы предпочтительно являются ионными, и молярное отношение глицирризина к активному агенту предпочтительно составляет от 1:1 до 1:3.

Напротив, в вариантах реализации настоящего изобретения не обязательно, чтобы атом азота присутствовал в соединениях, подлежащих солюбилизации, не обязательно наличие ионного состояния, и необходимо лишь небольшое количество сапонинов, т.е. такое количество, которое гораздо ниже значений, указанных в WO 2002/074238 для глицирризина, и которое обычно составляет лишь небольшую часть относительно количества соединений, подлежащих солюбилизации. Тем не менее, глицирризин можно применять в соответствии с настоящим изобретением в виде свободного основания или в форме его солей, в частности его калиевых или аммониевых солей, и необязательно в комбинации с другим сапонином, в соответствии с протоколом, описанным в настоящем документе. Неожиданно, его агликон, т.е. глицирретиновая кислота или энколлон, не может быть использован в качестве усилителя солюбилизации в соответствии с настоящим изобретением.

Сапониновый компонент, используемый согласно настоящему изобретению, обычно присутствует в концентрациях от 0,01 до 10% массы по объему (мас./об.) от готового косметического или фармацевтического препарата, содержащего требуемое органическое соединение, нерастворимое или слабо растворимое в воде. В различных вариантах реализации концентрация сапонинового компонента составляет от 0,02 до 0,1 или от 0,5 до 5% мас./об. от готового водного раствора или препарата соответственно в зави-

симости от типа сапонина, используемого в данном варианте реализации для конкретной цели.

Декспантенол, D-энантиомер (или стереохимически R-форма) пантотенола, представляет собой амид пантоевой кислоты и β-аланина. Поскольку он является незаменимым питательным веществом, необходимым для синтеза кофермента А, он также известен как витамин В5. Ниже представлена его структура (формула D)



Формула D

Декспантенол широко используют в качестве смягчителя и увлажнителя в косметике и продуктах личной гигиены наружного применения, а также он находит применение в медицине. Более конкретно, он может способствовать заживлению небольших царапин на коже, локальных ожогов первой степени и дерматоза.

Было обнаружено, что декспантенол можно использовать в качестве стабилизатора для растворов нерастворимых или умеренно растворимых в воде соединений, полученных в соответствии со способами, известными в данной области техники, или в соответствии с настоящей заявкой.

Компонент декспантенола, используемый согласно настоящему изобретению, обычно присутствует в концентрациях от 0,5 до 10% объема по объему (об./об.) от готового препарата, например, косметической или фармацевтической композиции, содержащей требуемое органическое соединение, нерастворимое или слаборастворимое в воде. В различных вариантах реализации концентрация компонента декспантенола составляет от 1 до 5% об./об. от готового раствора или композиции.

Различные фармацевтические композиции, содержащие в качестве физиологически активного ингредиента умеренно растворимое в воде органическое соединение, в настоящее время используют при лечении воспалительных состояний, при лечении таких заболеваний, как малярия, а также при лечении аутоиммунных расстройств и в ходе послеоперационного подавления иммунитета в связи с трансплантационной хирургией. Например, связывающие циклофилин иммунодепрессивные лекарства в настоящее время используют для лечения аутоиммунных расстройств, которые вызывают такие состояния, как атопический дерматит, псориаз, витилиго, язвенный колит, ревматоидный артрит, системная волчанка и аутоиммунный увеит. Специфические иммунодепрессанты из указанной группы также можно вводить для предупреждения нежелательных иммунных реакций, таких как отторжение аллогенного трансплантата органа, включая болезнь "трансплантат против хозяина" при трансплантации костного мозга. Все указанные композиции могут быть существенно улучшены в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, описанными в настоящем документе.

Водные растворы, полученные в соответствии с настоящим изобретением, обычно содержат один или более фармацевтически или косметически приемлемых неводных растворителей, носителей и/или вспомогательных веществ и необязательно дополнительно содержат консерванты и/или другие добавки. Растворители, носители и/или вспомогательные вещества могут быть выбраны из группы, содержащей полиэтиленгликоли, такие как ПЭГ-400; жирные спирты, такие как стеариловый, цетиловый или олеиловый спирт, триацетинмоностеарат, дистеарат этиленгликоля, глицерилмоностеарат, моностеарат пропиленгликоля и поливиниловый спирт; карбомеры, такие как карбоксиполиметилен; ДМСО; неионогенные полиэтоксифирированные моющие вещества, получаемые взаимодействием гидрированного касторового масла с этиленоксидом, такие как продукты торговой марки Cremophor®; и химически модифицированные производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

Другие добавки могут включать моющие вещества, эмульгаторы и/или поверхностно-активные вещества, необязательно выбранные из группы, содержащей сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как полиоксиэтиленсорбит и его монолаураты и моноолеаты (например, Tween 20, Tween 60 или Tween 80), пальмитат, олеат и стеарат сорбита (например, Span 40, Span 60, Span 65 или Span 80); сложные эфиры полиоксиэтилена; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля, такие как Cremophor™; монолаурат диэтиленгликоля, олеат триэтаноламина, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Pluronic F68, Poloxamer 188; и консерванты могут быть выбраны из группы, содержащей бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония и/или смеси вышеуказанных соединений.

Фармацевтические композиции согласно вариантам реализации, описанным в настоящем документе, могут быть адаптированы для различных способов введения. Например, они могут быть адаптированы для системной абсорбции при введении одним из следующих способов: пероральный, парентеральный или чресслизистый или они могут быть адаптированы для местного нанесения на кожу или слизистые ткани.

Композиции для парентерального применения могут быть специально адаптированы для внутрисосудистой инфузии или для болюсной инъекции.

Пероральные лекарственные композиции, предназначенные для проглатывания, могут быть составлены в виде сладких сиропов, а также могут быть составлены в виде мягких или твердых капсул или других подходящих галеновых форм.

Композиции для слизистого и чресслизистого введения обычно составляют в виде гелей, кремов, мазей, спреев, средств для полоскания рта, средств для полоскания горла, растворов для ингаляции или суппозиториев в зависимости от обстоятельств.

Композиции, описанные в настоящем документе, также могут содержать каррагенаны. Наиболее часто используемые каррагенаны представляют собой йота-, каппа- и лямбда-каррагенан, причем йота- и каппа-каррагенаны обладают специфическим противовирусным и противоаллергическим действием.

Следующие примеры приведены для иллюстрации и облегчения понимания настоящего изобретения без ограничения настоящего изобретения до указанных примеров, в явном виде представленных ниже.

Пример 1. Назальный спрей с будесонидом (конечная концентрация пропиленгликоля 5%).

Получение растворов.

А. Предраствор будесонида.

1 г будесонида взвешивали в стеклянной колбе, растворяли при легком перемешивании и нагревании в пропиленгликоле и доводили объем до 100 мл пропиленгликолем. Концентрация фактически растворенного будесонида, измеренная с помощью ВЭЖХ, составляла 10 мг/мл.

В. Буфер Мак-Илвейна.

Следующие вещества взвешивали и растворяли в дистиллированной воде для получения 1× буфера Мак-Илвейна с pH 6: 22,52 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 7,73 г моногидрата лимонной кислоты, 4,0 г ЭДТА натрия. Добавляли дистиллированную воду до 1000 мл раствора с pH 6, который подвергали стерилизующей фильтрации и хранили при комнатной температуре.

С. Буфер Мак-Илвейна, содержащий эсцин.

0,5 г эсцина взвешивали и растворяли в 1× буфере Мак-Илвейна, доводили до 250 мл и подвергали стерилизующей фильтрации (здесь и далее данный раствору упомянут как 0,05% буфер Мак-Илвейна, поскольку его использовали для получения образцов, содержащих эсцин в конечной концентрации 0,05%). Другие концентрации эсцина в буфере Мак-Илвейна получали смешиванием различных частей буфера Мак-Илвейна и 0,05% буфера Мак-Илвейна, как описано в табл. 1.

Таблица 1

Получение буферов с различными концентрациями эсцина

Название буфера	0,05 буфер Мак-Илвейна [мл]	Буфер Мак-Илвейна [мл]
0,03% буфер Мак-Илвейна	30	20
0,02% буфер Мак-Илвейна	20	30
0,01% буфер Мак-Илвейна	10	40

Д. Исходный раствор каррагенана.

а) 2,4 г йота-каррагенана взвешивали и растворяли в дистиллированной воде при умеренном нагревании и перемешивании, и доводили до 1000 мл дистиллированной водой.

б) 2,4 г йота-каррагенана и 0,8 мг/мл каппа-каррагенана взвешивали и растворяли в дистиллированной воде при слабом нагревании и перемешивании, и доводили до 1000 мл дистиллированной водой.

Растворы выдерживали в течение 1 ч при 80°C, затем подвергали стерилизующей фильтрации в горячем состоянии.

Имеющиеся в продаже каррагенановые продукты зачастую представляют собой смеси йота-, каппа- и/или лямбда-каррагенана. Для большинства вариантов реализации, представленных в настоящем документе, каррагенановый компонент, использованный для получения различных препаратов, следует понимать как содержащий по меньшей мере 50 мас.%, обычно по меньшей мере 80 мас.% и как правило по меньшей мере 90 мас.% йота-каррагенана или комбинации йота- и каппа-каррагенана относительно общего содержания каррагенанов, присутствующих в каррагенановом продукте, использованном в настоящем описании.

Е. Получение экспериментальных композиций.

Образцы серии А (0% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 5 мл исходного раствора каррагенана и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Образцы серии В (2% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,2 мл декспантенола, 5 мл исходного раствора каррагенана и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой. Образцы серии С (5% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,5 мл декспантенола, 5 мл исходного раствора каррагенана и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой. Полученные композиции выдерживали при 80°C в течение 1 ч, затем подвергали стерилизующей фильтрации в горячем состоянии. Образцами наполняли стеклянные пробирки и хранили в течение 3 месяцев при комнатной температуре.

Анализ экспериментальных композиций.

Через 3 месяца хранения при комнатной температуры образцы брали и центрифугировали в течение 11 мин при относительной силе центрифугирования 15700. Прозрачным надосадочным раствором наполняли стеклянные пробирки и измеряли концентрацию растворенного будесонида (максимально 500 мкг/мл) в двух экземплярах с помощью ВЭЖХ.

Метод ВЭЖХ:

Будесонид анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ (обнаружение поглощения УФ при 244 нм), используя изократическое элюирование с 55% ацетонитрила и 0,01% ТФК/45% воды и 0,01 ТФК при скорости потока 1 мл/мин. в течение 7 мин на колонке Agilent Zorbax SB C18 3,5 мкм 4,6×150 мм с предколонкой 4×4 мм RP8. Вводили и анализировали образцы, содержащие будесонид, объемом 40 мкл. Систему калибровали, используя десять разбавлений в диапазоне от 20 до 640 нг/мкл будесонида в смеси ацетонитрила/воды 2:8. Калибровочные образцы вводили в объеме 25 мкл в трех экземплярах, охватывая диапазон от 0,5 до 16 мкг будесонида на один анализ.

Результаты, полученные в экспериментах улучшения растворимости, описаны ниже и представлены на фиг. 8а и 8б. Экспериментальные растворы, описанные в примере 1, можно адаптировать в качестве фармацевтических композиций для местного применения, в частности, для чрескожного или чресслизистого введения. В одном варианте реализации указанные растворы адаптированы в качестве назальных спреев.

В данном контексте предпочтительно, что назальные спреи содержат не более 0,05% мас./об. эсцина во избежание нежелательных побочных эффектов в чувствительной слизистой оболочке носа. Для оптимизации эффекта усиления растворимости сапонинового компонента к эсцину можно добавлять глицерризин и/или экстракт *Quillaja saponaria* в приемлемых концентрациях, указанных ниже.

Каррагенаны, необязательно присутствующие в композициях вместе с противовоспалительным стероидом, могут выступать в роли противоаллергических и/или противовирусных активных адъювантов для улучшения общей терапевтической эффективности композиций.

Пример 2. Назальный спрей с будесонидом (конечная концентрация пропиленгликоля 10%).

Получение растворов.

Растворы получали так, как описано в примере 1, абзацы А-Д.

Получение экспериментальных композиций.

Образцы серии А (0% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 5 мл исходного раствора каррагенана, 0,5 мл пропиленгликоля и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Образцы серии В (2% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,2 мл декспантенола, 5 мл исходного раствора каррагенана, 0,5 мл пропиленгликоля и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Образцы серии С (5% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,5 мл декспантенола, 5 мл исходного раствора каррагенана, 0,5 мл пропиленгликоля и 0,5 мл предраствора будесонида и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Полученные композиции нагревали и выдерживали при 80°C в течение 1 ч, затем подвергали стерилизующей фильтрации в горячем состоянии. Образцами наполняли стеклянные пробирки и хранили в течение 1 месяца при комнатной температуре.

Анализ экспериментальных композиций.

Через 1 месяц хранения при комнатной температуры образцы брали и центрифугировали в течение 11 мин при относительной силе центрифугирования 15700. Прозрачным надосадочным раствором наполняли стеклянные пробирки для анализа ВЭЖХ и измеряли концентрацию растворенного будесонида (максимально 500 мкг/мл) в двух экземплярах с помощью ВЭЖХ. Метод ВЭЖХ описан в примере 1.

Результаты, полученные в экспериментах улучшения растворимости, описаны ниже и представлены на фиг. 9а и 9б. Экспериментальные растворы, описанные в примере 2, можно адаптировать в качестве фармацевтических композиций для местного применения, в частности, для чрескожного или чресслизистого введения. В одном варианте реализации указанные растворы можно адаптировать в качестве назальных спреев.

Пример 3. Композиция глазных капель с пропионатом флутиказона.

Получение растворов.

А. Предраствор пропионата флутиказона.

1 мг пропионата флутиказона взвешивали в стеклянной колбе и растворяли в пропиленгликоле, и доводили до 10 мл пропиленгликолем. Концентрация пропионата флутиказона, определенная с помощью ВЭЖХ, составляла 100 мкг/мл.

В. Буфер Мак-Илвейна.

Как описано в примере 1.

С. Буфер Мак-Илвейна, содержащий эсцин.

Как описано в примере 1.

D. Исходный раствор гиалуроновой кислоты.

2,5 г гиалуроновой кислоты взвешивания и растворяли в дистиллированной воде при умеренном нагревании, доводили до 120 мл дистиллированной водой и выдерживали при 80°C в течение одного часа, затем подвергали стерилизующей фильтрации в горячем состоянии.

Получение экспериментальных композиций.

Образцы серии А (0% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 3,6 мл исходного раствора гиалуроновой кислоты и 0,5 мл предраствора пропионата флутиказона и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Образцы серии В (2% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,2 мл декспантенола, 3,6 мл исходного раствора гиалуроновой кислоты и 0,5 мл предраствора пропионата флутиказона и доводили до 10 мл дистиллированной водой.

Образцы серии С (5% декспантенола): 2,5 мл раствора, содержащего соответствующую концентрацию эсцина (0,01, 0,02 или 0,03% буфер Мак-Илвейна), смешивали с 0,5 мл декспантенола, 3,6 мл исходного раствора гиалуроновой кислоты и 0,5 мл предраствора пропионата флутиказона и доводили до 10 мл, используя AD.

Полученные композиции выдерживали при 80°C в течение 1 ч, затем подвергали стерилизующей фильтрации в горячем состоянии. Образцами наполняли стеклянные пробирки и хранили в течение 1 месяца при комнатной температуре.

Анализ экспериментальных композиций.

Через 1 месяц хранения при комнатной температуры образцы брали и центрифугировали в течение 11 мин при относительной силе центрифугирования 15700. Прозрачным надосадочным раствором наполняли стеклянные пробирки и измеряли концентрацию растворенного FP (максимально 5 мкг/мл) в двух экземплярах с помощью ВЭЖХ.

Метод ВЭЖХ:

Пропионат флутиказона в присутствии гиалуроновой кислоты анализировали с помощью ОФ-ВЭЖХ (обнаружение поглощения УФ при 235 нм), используя градиент от 5% ацетонитрила до 90% ацетонитрила в воде, содержащей 0,01% ТФК (см. подробное описание градиента ниже).

Растворитель А: вода градиентной чистоты для ВЭЖХ с 0,01% трифторуксусной кислоты. Растворитель В: ацетонитрил градиентной чистоты для ВЭЖХ с 0,01% трифторуксусной кислоты, скорость потока 1 мл/мин. Градиент 5-90% растворителя В за 10 мин, 90% растворителя В в течение 2 мин, 90-5% растворителя В за 2 мин и 5% растворителя В в течение 1 мин хроматографировали на колонке ВЭЖХ Thermo Aquastar 4,6×150 мм, S/N 0202797К с предколонкой 4×4 RP-8 Merck при 25°C. Вводили и анализировали образцы, содержащие пропионат флутиказона, объемом 40 мкл. Пропионат флутиказона элюировали в виде симметричного пика примерно при 9,95 мин.

Систему калибровали, используя семь разбавлений в диапазоне от 0,1 до 80 нг/мкл пропионата флутиказона в смеси ацетонитрила/воды 4:6, содержащих от 0,5 до 2000 нг на один анализ.

Результаты, полученные в экспериментах улучшения растворимости, описаны ниже и представлены на фиг. 10. Экспериментальные растворы, описанные в примере 3, можно адаптировать в качестве фармацевтических композиций для местного применения, в частности, для чрескожного или чресслизистого введения. В одном варианте реализации указанные растворы адаптированы в качестве глазных капель.

Пример 4. Улучшение растворимости различных лекарственных средств.

Буфер Мак-Илвейна, содержащий эсцин в качестве сапонинового компонента: 1 г эсцина взвешивали и растворяли в небольшом объеме буфера Мак-Илвейна (состав буфера: 22,52 г Na₂HPO₄×2H₂O, 7,73 г моногидрата лимонной кислоты и 4,0 г ЭДТА, растворенных в 1 л дистиллированной воды; pH 6,0), доводили до 250 мл буфером Мак-Илвейна и подвергали стерилизующей фильтрации с получением исходного раствора, содержащего 0,4% (мас./об.) эсцина. Полученный исходный раствор эсцина использовали для получения образцов, содержащих конечную концентрацию 0,1% эсцина, здесь и далее упомянутых как "0,1% буфер Мак-Илвейна".

Растворы образцов соединений.

Для получения 1 мл растворов экспериментальных соединений в буферном растворителе, содержащем 10% пропиленгликоля, 0,1% эсцина и 5% декспантенола, в небольшой контейнер помещали следующие соединения:

250 мкл "0,1% буфера Мак-Илвейна" смешивали с 50 мкл исходного раствора декспантенола, доводили до 900 мкл дистиллированной водой, смешивали и энергично перемешивали с 100 мкл экспериментального соединения, предварительно растворенного или предварительно суспендированного в пропиленгликоле. Получали альтернативные растворы с предварительными разбавлениями/предварительными суспензиями соединения в ДМСО. Образцы центрифугировали в течение 10 мин при относительной силе

центрифугирования 15800. Аликвоты прозрачных надосадочных растворов переносили в стеклянные пробирки автоматического пробоотборника и анализировали содержание растворенных экспериментальных соединений с помощью ВЭЖХ, используя изократическое элюирование с 70 или 80% ацетонитрила и 0,01% ТФК/10 или 30% воды и 0,01 ТФК при скорости потока 1 мл/мин и при 50°C в течение 10 мин на колонке Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (3,5 мкм, 4,6×150 мм), и определяли УФ-поглощение при длине волны, соответствующей конкретному экспериментальному соединению.

Таблица 2
Концентрации насыщения исходных растворов в различных буферах

Соединение	Концентрация насыщения в 10% пропиленгликоле или ДМСО без эсцина или декспантенола	Концентрация насыщения в 10% пропиленгликоле или ДМСО с 0,1% эсцина и 5% декспантенола
Циклоспорин А	43 мкг/мл	394 мкг/мл
Такролимус/FK506	132 мкг/мл	774 мкг/мл
Люмефантрин	0,12 мкг/мл	6 мкг/мл
Люмефантрин (предварительное разведение в диметилсульфоксиде)	< 0,05 мкг/мл	14 мкг/мл
Будесонид	197 мкг/мл	847 мкг/мл
Флутиказона пропионат	0,68 мкг/мл	5 мкг/мл
Куркумин	<0,2 мкг/мл	126 мкг/мл* 285 мкг/мл**
Пимекролимус	<0,1 мкг/мл	34,5 мкг/мл***
Паклитаксел	2,71 мкг/мл	32,7 мкг/мл

* - 0,03% эсцина; ** - 2% глицирризина вместо эсцина; *** - 1% глицирризина вместо эсцина.

Пример 5 (сравнительный пример). Растворимость будесонида в водном растворе в отсутствие сапонинового компонента.

На фиг. 1 представлена растворимость глюкокортикоида будесонида в 0,25× буфере Мак-Илвейна (доведенном до pH 6,0), содержащем 0, 5, 10 и 15% (масса на объем) пропиленгликоля, без добавления сапонинового компонента и в отсутствие декспантенола.

А - буфер;

В - 5% пропиленгликоля;

С - 10% пропиленгликоля;

Д - 15% пропиленгликоля;

ось у - концентрация растворенного будесонида.

Даже при концентрации пропиленгликоля 15 мас.%, которая является фармакологически неприемлемой для большинства применений, кроме местного нанесения на кожу, концентрация растворенного будесонида составляет лишь 175 мкг/мл.

Пример 6. Растворимость будесонида в водном растворе в присутствии сапонинового компонента.

Фиг. 2а и 2б относятся к концентрациям растворенного будесонида через один месяц хранения при температуре окружающей среды (Т~20-25 °С) в 0,25× буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% (фиг. 2а) и 10% (фиг. 2б) пропиленгликоля (максимальная концентрация будесонида 550 мкг/мл). Результаты демонстрируют, что добавление лишь 0,01-0,02% мас./об. эсцина резко увеличивает растворимость стероида. Дальнейшее увеличение концентрации эсцина, по существу, не оказывает дополнительного преимущества. Добавление декспантенола в качестве дополнительного компонента не ухудшает растворимость стероида.

Фиг. 2а: 5% пропиленгликоля; фиг. 2б: 10% пропиленгликоля.

А - 0% декспантенола;

В - 1% декспантенола;

С - 2% декспантенола;

Д - 5% декспантенола;

ось у - мкг/мл растворенного будесонида;

ось х - % мас./об. эсцина.

Пример 7. Влияние декспантенола на стабильность при хранении.

Фиг. 3а и 3б основаны на таких же данных, как представлены на фиг. 2а/2б, но через 3 месяца хранения при температуре окружающей среды (Т~20-25°C).

Фиг. 3а: 5% пропиленгликоля; фиг. 3б: 10% пропиленгликоля.

А - 0% декспантенола;

В - 1% декспантенола;
 С - 2% декспантенола;
 D - 5% декспантенола;
 ось у - мкг/мл растворенного будесонида;
 ось х - % мас./об. эсцина.

Добавление декспантенола, по-видимому, улучшает стабильность экспериментальных растворов, особенно при низких концентрациях пропиленгликоля (фиг. 3а) и при очень низких концентрациях эсцина. Кроме того, при 10% пропиленгликоля в экспериментальном растворе добавление 2-5% (об./об.) декспантенола, по-видимому, увеличивает растворимость стероида в отсутствие эсцина (фиг. 3б). В таком случае можно упомянуть, что экспериментальные композиции, указанные в данном примере, могут быть преимущественно составлены в форме глазных капель.

Пример 8. Влияние декспантенола на растворимость будесонида.

На фиг. 4 показано, что 0,03% мас./об. эсцина и 5% об./об. декспантенола независимо повышают растворимость будесонида в буфере Мак-Илвейна в отсутствие пропиленгликоля. При 0,03% эсцина и 5% декспантенола (см. фиг. 4, ст. D), по-видимому, имеет место синергия, т.е. растворимость стероида, по-видимому, увеличена больше, чем в результате простого аддитивного эффекта. Кроме того, растворимость будесонида в данной буферной системе, т.е. в отсутствие пропиленгликоля, остается на уровне или ниже соответствующих значений, достигнутых в присутствии только пропиленгликоля, т.е. без эсцина и декспантенола (см. фиг. 2а, b и 3а, b). Единственное исключение составляет значение в столбце D, которое умеренно превышает значения растворимости, достигнутые только с пропиленгликолем.

A - 0% эсцина/0% декспантенола;
 B - 0% эсцина/5% декспантенола;
 C - 0,03% эсцина/0% декспантенола;
 D - 0,03% эсцина/5% декспантенола;
 ось у - концентрация растворенного будесонида в [мкг/мл].

Пример 9. Влияние глицирризина и экстракта *Quillaja saponaria* на растворимость стероида.

На фиг. 5 показано, что глицирризин и сапонины из экстракта *Quillaja saponaria* не оказывают существенного влияния на растворимость стероида в отсутствие декспантенола. Однако в присутствии декспантенола указанные сапонины, представленные в экспериментальных растворах в концентрациях 0,03% или 0,05% соответственно, могут улучшать растворимость будесонида до степени, сопоставимой с улучшением, наблюдаемым с использованием эсцина в таких же концентрациях, без 5% декспантенола. Для сапонинов *Quillaja*, но не для глицирризина, это относится также к концентрации сапонины 0,1%. Эсцин демонстрирует наиболее постоянные характеристики во всех концентрациях сапонины и декспантенола, обеспечивая улучшение растворимости будесонида до 10 раз.

A - эсцин;
 B - Глицирризин;
 C - экстракт *Quillaja*;
 * - % мас./об. сапонинового компонента (эсцин, глицирризин или экстракт *Quillaja*);
 # - % об./об. декспантенола;
 ось у - концентрация растворенного будесонида.

Пример 10. Растворимость пропионата флутиказона в различных условиях.

На фиг. 6 представлены данные растворимости глюкокортикоида флутиказона пропионата в 0,25× буфере Мак-Илвейна (доведенном до pH 6), содержащем комбинации пропиленгликоля (0, 5 и 10%), эсцина (0, 0,03, 0,1%) и декспантенола (0, 2, 5%).

A - 0% пропиленгликоля;
 B - 5% пропиленгликоля;
 C - 10% пропиленгликоля;
 * - % мас./об. эсцина;
 # - % об./об. декспантенола;
 ось у - концентрация растворенного пропионата флутиказона.

Очевидно, что наилучшее растворение экспериментального соединения достигнуто при максимальных концентрациях пропиленгликоля и декспантенола в присутствии по меньшей мере 0,03% сапонинового компонента. На основании полученных данных также можно судить о том, что растворимость пропионата флутиказона независимо увеличивается при увеличении концентраций PG, а также при увеличении концентраций декспантенола, даже в отсутствие какого-либо сапонинового компонента. Однако без сапонины наилучшая достигнутая концентрация составляет лишь около 50% от максимальной концентрации, полученной в присутствии по меньшей мере 0,03% сапонины, т.е. в данном примере эсцина.

Пример 11. Влияние концентраций декспантенола и глицирризина на растворимость пропионата флутиказона.

На фиг. 7 показано влияние концентрации декспантенола и сапонины на растворения флутиказона пропионата в 0,25× буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля (максимальная достигнутая

концентрация=5 мкг/мл). Результаты демонстрируют, что дополнительное содержание 0,5-1% глицирризины в качестве сапонинового компонента приводит к увеличению растворимости до 9 раз. Присутствие 5% декспантенола, по-видимому, оказывает усиливающее действие на растворимость.

А - 0% декспантенола;

В - 5% декспантенола;

ось у - концентрация растворенного пропионата флутиказона;

ось х - % глицирризина.

Пример 12. Растворимость будесонида в присутствии каррагенанового компонента.

На фиг. 8а показана взаимосвязь между растворенным будесонидом (ось у) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля и 1,2 г/л йота-каррагенана, и переменными концентрациями декспантенола и эсцина через 3 месяца хранения при температуре окружающей среды ($T \approx 20-25^\circ\text{C}$): концентрации декспантенола при 0% (серия А), 2% (серия В) или 5% об./об. (серия С); ось х=концентрации эсцина.

На фиг. 8b представлены аналогичные данные, полученные в результате такого же эксперимента, как на фиг. 8а, за исключением того, что экспериментальный раствор дополнительно содержал 0,4 г/л каппа-каррагенана.

А - 0% декспантенола;

В - 2% декспантенола;

С - 5% декспантенола;

ось х - % мас./об. эсцина;

ось у - мкг/мл будесонида.

Очевидно, что наивысшие концентрации лекарства, наблюдаемые через 3 месяца хранения, достигнуты в препаратах, содержащих по меньшей мере 0,03% эсцина, а также в препаратах, содержащих по меньшей мере 0,02% эсцина вместе с максимальной испытанной концентрацией декспантенола, т.е. 5% декспантенола. Экспериментальные композиции, использованные в данном примере и в следующем примере 13, могут быть преимущественно адаптированы для применения в качестве назального спрея.

Пример 13. Растворимость и стабильность при хранении будесонида в присутствии каррагенана.

На фиг. 9а показана взаимосвязь между концентрациями растворенного будесонида (ось у) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 10% пропиленгликоля, 1,2 г/л йота-каррагенана и необязательно декспантенол, с одной стороны, и концентрациями сапонинына, с другой стороны, через один месяц хранения при температуре окружающей среды; ось х=концентрация эсцина.

На фиг. 9b представлены аналогичные данные, полученные в результате такого же эксперимента, как на фиг. 9а, за исключением того, что экспериментальный раствор дополнительно содержал 0,4 г/л каппа-каррагенана.

А - 0% декспантенола;

В - 2% декспантенола;

С - 5% декспантенола;

ось х - % мас./об. эсцина;

ось у - мкг/мл будесонида.

На основании результатов, представленных на фиг. 8 и 9, можно сделать вывод о том, что присутствие каррагенанов в экспериментальных растворах существенно не ухудшает растворимость экспериментального стероидного соединения. При более низких концентрациях пропиленгликоля (например, 5%) может быть целесообразно немного увеличить содержание сапонинового компонента с 0,01 до 0,02 или 0,03%.

Пример 14. Влияние различных концентраций эсцина и декспантенола на растворимость флутиказона в присутствии гиалуроновой кислоты.

На фиг. 10 представлены концентрации растворенного флутиказона пропионата (ось у) в буфере Мак-Илвейна, содержащем 5% пропиленгликоля, 7,5 г/л гиалуроновой кислоты и необязательно декспантенол, относительно различных концентраций эсцина (ось х) через один месяц хранения при температуре окружающей среды.

А - 0% декспантенола;

В - 2% декспантенола;

С - 5% декспантенола;

ось х - % мас./об. эсцина;

ось у - мкг/мл пропионата флутиказона.

По-видимому, декспантенол синергетически усиливает действие эсцина или пропионата флутиказона в отношении повышения растворимости в данных обстоятельствах, т.е. в присутствии гиалуроновой кислоты. Отсутствие сапонинового компонента и добавление декспантенола в испытанных концентрациях не оказывает существенного влияния на растворимость флутиказона.

Пример 15. Солюбилизация коррелирует с наличием мицелл.

В воде и водных буферах, содержащих моющее вещество в концентрации ниже критической концентрации мицеллообразования, флуоресценция красителя Hoechst 33342 почти не обнаруживается. По достижении критической концентрации мицеллообразования моющего вещества начинают образовать-

ваться мицеллы, и краситель внедряется в указанные мицеллы, в результате чего можно обнаружить увеличение сигнала флуоресценции. Для экспериментов в данном примере краситель смешивали в конечной концентрации 7 мкМ с водным буфером, содержащим различные концентрации сапонины в 96-луночных черных плоских планшетах с прозрачным дном и измеряли спектры испускания с помощью микроплашет-ридера (использованные фильтры: возбуждение=355 нм и испускание=460 нм). Наконец, проводили поправку данных на фоновое значение.

Как показано на фиг. 11a и 11b, флуоресценция красителя Hoechst 33342 увеличивается при повышении концентрации сапонины. Для эсцина достаточна концентрация 0,02% для инициации образования мицелл. Для достижения такой же степени флуоресценции (ОЕФ - относительные единицы флуоресценции) с глицирризином необходима минимальная концентрация 0,5% (т.е. в 25 раз больше). Эксперименты, проведенные до настоящего времени, дают однозначные сведения о том, что мицеллы образуются при концентрациях сапонины, необходимых для достаточного переноса различных гидрофобных соединений в раствор. Наиболее вероятно, что мицеллообразование является основой для улучшения солюбилизации таких умеренно растворимых соединений. Кроме того, интеграция гидрофобных органических соединений в мицеллярные структуры также способствует защите таких соединений от нежелательного гидролиза и в случае лекарственных средств способствует сохранению физиологической активности.

Таким образом, способ солюбилизации, реализуемый в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно осуществляют таким образом, который приводит к образованию мицеллярных структур в готовом препарате. Мицеллообразование также предполагается при использовании глицирризина в качестве сапонинового компонента в противоположность сведениям, представленным в некоторых известных литературных источниках, в которых описано образование специальных комплексов глицирризина и лекарственного средства. Соответственно преимущественно растворять на первой стадии нерастворимое или слабо растворимое гидрофобное органическое соединение в подходящем фармацевтически или косметически приемлемом органическом растворителе в высокой концентрации и вводить полученный раствор на второй стадии в аналогичную приемлемую систему на основе водного растворителя, содержащую сапониновый компонент и необязательно декспантенол, обычно при легком перемешивании при температуре от 20 до 80°C, предпочтительно от 30 до 40°C и при pH от 4 до 8. Изменение порядка стадий смешивания органических и водных растворов для введения водной фазы в органическую фазу значительно затрудняет образование мицеллярных структур и, следовательно, существенно снижает преимущественный эффект настоящего изобретения и, следовательно, не является предпочтительным.

При температурах выше 50°C обычно происходит разрушение мицеллярных структур, а при температурах, равных или выше 80°C, мицеллы не образуются, несмотря даже на то, что временный перегрев не всегда оказывает негативное влияние на конечный продукт, по меньшей мере, если экспериментальное соединение не является чувствительным к нагреванию. В экспериментах было показано, что последующее охлаждение кратковременно перегретых препаратов до температуры ниже 50°C в большинстве случаев приводит к восстановлению, по меньшей мере, мицеллярных структур.

Применение значений pH за пределами предпочтительного диапазона от pH 4 до 8 приводит к нежелательным побочным эффектам, например зуду, боли и др., при введении фармацевтических композиций на слизистые поверхности, например, носа, глаз, дыхательных путей, легких или половых и аноректальных областей. Кроме того, при значениях pH ниже 4 эсцин склонен к разложению, а глицирризин затвердевает. Кроме того, значения pH выше 8 неприемлемы для тех препаратов, которые предназначены для различных предполагаемых видов инъекций, включая, например, подкожные, внутрикожные, интрадермальные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, интратекальные, интраспинальные, интракардиальные, интраперитонеальные или внутрилегочные инъекции.

В настоящем документе предусмотрено также, что флуоресцентный краситель можно использовать в качестве аналитического инструмента для подтверждения растворения гидрофобного органического соединения в мицеллообразующей системе растворителя. Его можно использовать в быстром и простом способе определения пригодности гидрофобного органического соединения, нерастворимого или слабо растворимого в воде, для улучшения его растворимости в водной системе растворителя, например, в котором обнаруживаемая флуоресценция указывает, по меньшей мере, качественно, если не количественно, на начало мицеллообразования и, следовательно, на солюбилизацию соответствующего соединения. Таким образом, это может обеспечивать руководство для определения границ и пределов настоящего изобретения посредством функционального, а не структурного определения соединений, пригодных для улучшения солюбилизации в соответствии со способами согласно настоящему изобретению.

Пример 16. Лиофилизация позволяет получать сухие композиции, которые можно разбавлять без существенных потерь.

Эксперименты лиофилизации проводили с растворенным FK-506, содержащим этанол в качестве растворителя и трегалозу в качестве усилителя лиофилизации. Более конкретно FK-506, растворенный в 100% этаноле, разбавляли 1:20 до конечного раствора, содержащего 5% этанола, нитратный буфер с pH 6,0, 1% (10 мг/мл) глицирризина, 0,03% (0,3 мг/мл) эсцина и 150 мМ трегалозы. Жидкие композиции подвергали глубокой заморозке в жидком азоте, а затем лиофилизировали в установке для сублимационной сушки Alpha 1-4 LSCplus. После лиофилизации композиции восстанавливали в воде, содержащей 50

мг/мл декспантенола и либо 30 мг/мл, либо 50 мг/мл пропиленгликоля. Концентрации растворенного FK-506 до лиофилизации и через 24 ч после разбавления определяли с помощью ВЭЖХ.

На фиг. 13 прописные буквы относятся к

A - FK-506 (100 мкг/мл), восстановленный при 30 мг/мл (3%) пропиленгликоля;

B - FK-506 (300 мкг/мл), восстановленный при 30 мг/мл (3%) пропиленгликоля;

C - FK-506 (100 мкг/мл), восстановленный при 50 мг/мл (5%) пропиленгликоля;

D - FK-506 (300 мкг/мл), восстановленный при 50 мг/мл (5%) пропиленгликоля;

1 - FK-506 до лиофилизации; 2 - FK-506 после лиофилизации и разбавления;

ось y отражает мкг/мл растворенного FK-506.

Как можно видеть на фиг. 13, принцип настоящего изобретения также можно применять для получения на первой стадии жидкой композиции рассматриваемого соединения, солюбилизированного в соответствии с настоящим изобретением, и для лиофилизации указанной композиции на второй стадии. После этого на третьей стадии можно осуществлять восстановление лиофилизированного материала с получением косметически или фармацевтически приемлемой водной композиции без существенных потерь соответствующего соединения. Это означает, что рассматриваемое соединение не обязательно нужно хранить в готовой форме жидкости, крема, геля или мази и т.д., а вместо этого можно хранить в виде лиофилизата, а затем разбавлять с получением готовой формы с применением подходящей водной буферной системы, необязательно с добавлением декспантенола и при необходимости дополнительных добавок. Это может быть особенно выгодно для долгосрочного хранения недолговечных, легко разлагающихся или иным образом быстро портящихся активных веществ, среди которых много полезных гидрофобных лекарственных средств.

Пример 17. Введение через слизистую оболочку - испытание биодоступности.

Для испытания биодоступности композиций, полученных в соответствии с настоящим изобретением, проводили эксперименты *ex vivo*, в которых экспериментальную композицию, содержащую пропионат флутиказона в качестве рассматриваемого соединения, сравнивали с композицией, содержащей то же соединение в той же концентрации, но без сапонина в качестве усилителя солюбилизации.

На фиг. 14 представлены концентрации пропионата флутиказона, проникшего *ex vivo* в носовую слизистую свиньи в различные моменты времени. Экспериментальная композиция содержала 5 мкг/мл пропионата флутиказона, растворенного в водном буфере, содержащем 0,03% эсцина, 3% пропиленгликоля и 5% декспантенола. Сравнительный образец представлял собой суспензию, содержащую такой же водный буфер без сапонина и без декспантенола. Обе композиции добавляли *ex vivo* на носовую слизистую свиньи, извлеченную хирургическим путем. Через 15, 30, 45 и 60 мин инкубации слизистую оболочку промывали и определяли количество проникшего пропионата флутиказона с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

A - экспериментальная композиция;

B - сравнительная суспензия пропионата флутиказона;

ось x - время инкубации в минутах;

ось y - нг пропионата флутиказона/г ткани.

Результаты очень хорошо демонстрируют, что концентрация активного лекарства, успешно проникшего в слизистую оболочку, примерно в пять раз выше при использовании экспериментальной композиции, полученной согласно настоящему изобретению, по сравнению с не экспериментальной суспензией лекарства.

Пример 18: Сравнение *in vivo* физиологической активности будесонида.

Эксперименты проводили в мышинной модели для сравнения биодоступности и физиологической активности будесонида, введенного в виде известной суспензии в двух известных концентрациях и в виде экспериментальной композиции, содержащей 0,03% эсцина, 5% декспантенола и 5% пропиленгликоля в водном буфере.

В модели LPS-индуцированного острого воспаления легких за 3 ч до LPS провокации мышам под анестезией интраназально вводили плацебо или экспериментальный раствор, содержащий 300 мкг/мл растворенного будесонида, или сравнительные композиции будесонида, составленные в виде дисперсий с концентрациями 300 мкг/мл и 1,28 мг/мл соответственно. LPS-индуцированное высвобождение TNF-альфа в бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) в качестве псевдопараметра воспаления оценивали через 2 ч после провокации с помощью имеющегося в продаже набора для твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты представлены на фиг. 15.

На фиг. 15 представлены соответствующие концентрации TNF-альфа, высвобожденные в БАЛ, в процентах от контроля с плацебо (=100%).

A - суспензия будесонида (1,28 мг/мл);

B - суспензия будесонида (300 мкг/мл);

C - будесонид, растворенный в экспериментальном растворителе (300 мкг/мл);

ось x - испытанные образцы;

ось y - TNF-альфа, высвобожденный в БАЛ, в % от контроля с плацебо (100%).

На фиг. 15 показано, что в *in vivo* мышинной модели сравнительные композиции будесонида гораздо

менее эффективны для подавления уровней TNF-альфа при провокации LPS, даже при максимальных испытанных концентрациях, по сравнению с экспериментальным препаратом будесонида, полученным в соответствии с настоящим изобретением.

На основании данных, полученных в экспериментах, описанных выше в примерах 1-18 и представленных на соответствующих фигурах, можно сделать вывод о том, что добавление сапонинового компонента, такого как эсцин, и необязательно декспантенола может увеличивать и необязательно стабилизировать концентрацию растворенного нерастворимого или слабо растворимого гидрофобного органического соединения, представляющего собой интерес, в водной системе растворителя на один или более порядков. Кроме того, в данном случае следует подчеркнуть, что для получения композиций, подходящих для слизистого или чресслизистого применения, максимальная концентрация эсцина предпочтительно не должна превышать 0,5% мас./об., максимальная концентрация глицирризина предпочтительно не должна превышать 5% мас./об., максимальная концентрация декспантенола предпочтительно не должна превышать 5% мас./об., и максимальная концентрация пропиленгликоля предпочтительно не должна превышать 10% мас./об. относительно готовой к применению композиции.

Кроме того, экспериментальные результаты, описанные в настоящем документе, дают наглядное свидетельство того, что эсцин как наиболее подходящий сапониновый компонент не только существенно увеличивает растворимость некоторых классов гидрофобных органических соединений, но и позволяет предположить, что для данного соединения, выбранного из одного из таких классов, можно специально подбирать концентрации эсцина и декспантенола для достижения наилучшего увеличения растворимости и наилучшей стабилизации готового раствора для долгосрочного хранения. На основании представленных данных также можно сделать вывод о том, что благоприятный результат, описанный в настоящем документе, не зависит от наличия какой-либо конкретной химической структуры в органическом соединении, подлежащем солюбилизации, при условии, что оно является гидрофобным по своей природе и нерастворимым или лишь слабо растворимым в воде.

Исходя из представленного описания, включая фигуры, упомянутые в нем, специалистам в данной области техники понятно, что принцип настоящего изобретения можно применять для улучшения солюбилизации любого гидрофобного органического соединения, которое нерастворимо или лишь слабо растворимо в воде или водных растворителях, независимо от того, является ли оно фармацевтически активным лекарственным средством, требуемым косметическим ингредиентом или другим химическим веществом.

Соединения, представляющие особый интерес в связи с настоящим изобретением, включают различные лекарства, оптимальное применение которых зачастую ограничено вследствие недостаточной растворимости. Настоящее изобретение может обеспечивать не только усовершенствование, заключающееся в переводе таких соединений в раствор со значительно более высокими концентрациями, но и, помимо этого, может даже расширять их применение в новых областях медицинской терапии или в косметике в зависимости от обстоятельств.

Примеры соединений, представляющих собой интерес и еще не упомянутых в настоящем документе, слабая водорастворимость которых может быть улучшена с помощью настоящего изобретения, включают, среди прочих:

- a) анальгетики и противоревматические средства, такие как, например, морфин, кодеин, пиритрамид, фентанил, левометадон, трамадол, диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам;
- b) противоаллергические средства, такие как, например, фенирамин, диметинден, терфенадин, астемизол, лоратидин, доксиламин и меклозин;
- c) антибиотики и химиотерапевтические средства, такие как, например, рифампицин, этамбутол, триацетазон;
- d) противосудорожные средства, такие как, например, карбамазепин, клоназепан, мезуксимид, фенитоин, вальпроевая кислота;
- e) противогрибковые средства, такие как, например, натамицин, амфотерицин В, миконазол, клотримазол, эконазол, фентиконазол, бифоназол, кетоконазол, толнафтат;
- f) противомаларийные средства, такие как, например, хлорохин, мефлохин, артемизинин, примахин, люмефантрин, галофантрин;
- g) кортикостероиды, такие как, например, альдостерон, будесонид, флуонокортизон, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон, флуокортолон, флутиказона пропионат, гидрокортизон, преднизолон, преднилизон, клопреднол, метилпреднизолон;
- h) кожные средства, такие как, например, антибиотики из группы, содержащей тетрациклин, эритромицин, фрамицетин, тиротрицин, фузидовую кислоту; виостатики, такие как видарабин; кортикостероиды из группы, содержащей амцинонид, флуопредниден, алклометазон, клобетазол, дифло-

разон, галцинонид, флуоцинолон, клокортолон, флуметазон, дифлукортолон, флудрокортид, галометазон, дезоксиметазон, флуоцинонид, флуокортин-бутил, флупредниден, предникарбат, дезонид;

i) снотворные и успокоительные средства,

такие как, например, циклобарбитал, пентобарбитал, метаквалон, бензодиазепины из группы, содержащей флуразепам, мидазолам, нитразепам, лорметазепам, флунитразепам, триазолам, бротизолам, темазепам, лопразолам;

j) иммунотерапевтические средства и цитокины,

такие как, например, азатиоприн, циклоспорин, пимекролимус, сиролимус, такролимус, рапамицин;

k) местные анальгетики,

такие как бутаниликаин, мепивакаин, бупивакаин, этидокаин, лидокаин, артикаин, оксibuпрокаин, тетракаин, бензокаин;

l) агенты против мигрени,

такие как, например, лизурид, метисергид, дигидроэрготамин, эрготамин;

m) анестетики,

такие как, например, метогекситал, пропофол, этомидат, кетамин, тиопентал, дроперидол, фентанил;

n) гормоны паращитовидной железы, регуляторы метаболизма кальция,

такие как, например, дигидротахистерол;

o) глазные средства,

такие как, например, циклодрин, циклопентолат, гоматропин, тропикамид, фоледрин, эдоксудин, ацикловир, ацетазоламид, диклофенамид, картеолол, тимолол, метипранолол, бетаксол, пиндолол, бупранолол, левобунолол, карбахол;

p) психотропные средства,

такие как, например, бензодиазепины, включая лоразепам и диазепам, клонидин;

q) Половые гормоны и их ингибиторы,

такие как, например, анаболики, андрогены, антиандрогены, гестагены, эстрогены, антиэстрогены;

r) цитостатики и ингибиторы метастаза,

такие как, например, алкилирующие агенты из группы, содержащей мелфалан, кармустин, ломустин, циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид, хлорамбуцил, бусульфид, преднимустин, тиотепа; антиметаболиты из группы, содержащей фторурацил, метотрексат, меркаптопурин, тиогуанин;

алкалоиды из группы, содержащей винбластин, винкристин, виндезин;

антибиотики, такие как дактиномицин, таксол и родственные или аналогичные соединения; дакарбазин, эстрамустин, этопозид.

Несмотря на то, что эксперименты, описанные в настоящем документе, осуществляли, в основном, с применением в качестве сапонинового компонента эсцина, следует еще раз отметить, что активность повышения растворимости была обнаружена также для глицирризина и экстракта *Quillaja saponaria*, в частности, в присутствии декспантенола, как описано выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтической или косметической композиции, содержащей нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, включающий

добавление сапонинового компонента, выбранного из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в водный растворитель в количестве, достаточном для инициации образования мицелл;

где концентрацию сапонинового компонента доводят до значения от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина;

добавление в водный растворитель декспантенола в концентрации от 0,5 до 5% об./об. и

доведение pH водного растворителя до значения в диапазоне от 4 до 8;

в котором указанное гидрофобное органическое соединение добавляют в водный растворитель до добавления сапонинового компонента или

в котором гидрофобное органическое соединение предварительно растворяют в фармацевтически или косметически приемлемом органическом растворителе, после чего органический растворитель, содержащий предварительно растворенное гидрофобное органическое соединение, смешивают с водным растворителем, содержащим сапониновый компонент;

с получением фармацевтической или косметической композиции, в которой по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солубилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что гидрофобное органическое соединение предварительно растворяют в фармацевтически или косметически приемлемом органическом растворителе, после чего органический растворитель, содержащий предварительно растворенное гидрофобное органическое со-

единение, смешивают с водным растворителем, содержащим сапониновый компонент, причем способ дополнительно включает сушку водной композиции путем лиофилизации.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что добавление сапонинового компонента осуществляют при температуре от 20 до 80°C, или от 35 до 50°C, или от 30 до 40°C.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что эсцин добавляют в водный растворитель в концентрации от 0,02 до 0,5% мас./об.

5. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что глицирризин добавляют в водный растворитель в концентрации от 0,1 до 5% мас./об.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что водный растворитель дополнительно содержит пропиленгликоль в концентрации от 1 до 15% об./об.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что органический растворитель выбран из группы, состоящей из ДМСО, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, пропиленкарбоната, диметилизосорбида, жирных спиртов, моностеарата триацетина, дистеарата этиленгликоля, глицерилмоностеарата, моностеарата пропиленгликоля, поливинилового спирта, карбомеров, неионогенных полиэтоксированных моющих веществ, полученных из гидрированного касторового масла, и химически модифицированных производных целлюлозы.

8. Способ по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что в водный растворитель добавляют по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из каррагенана, производных целлюлозы и гиалуроновой кислоты.

9. Способ по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение представляет собой фармацевтически активное лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из анальгетиков, противоревматических средств, противоаллергических средств, антибиотиков, химиотерапевтических средств, противосудорожных средств, противогрибковых средств, противомаларийных средств, кортикоидов, кожных средств, снотворных средств, успокоительных средств, иммунотерапевтических средств, иммунодепрессантов, цитокинов, анестетиков, лекарственных средств против мигрени, гормонов паращитовидной железы, регуляторов метаболизма кальция, глазных средств, психотропных средств, половых гормонов, ингибиторов половых гормонов, цитостатиков и ингибиторов метастаза.

10. Способ по любому из пп.1-9 для получения косметического препарата или лекарственного средства.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, характеризующаяся тем, что водная система растворителя содержит буфер, доведенный до значения pH от 4 до 8, и сапониновый компонент, выбранный из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в концентрации, равной или выше критической концентрации мицеллообразования, где концентрация сапонинового компонента составляет от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина, причем водный растворитель содержит декспантенол в концентрации от 0,5 до 5% об./об., и по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солубилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе.

12. Косметическая композиция, содержащая нерастворимое или слабо растворимое в воде гидрофобное органическое соединение, растворенное в водной системе растворителя, характеризующаяся тем, что водная система растворителя содержит буфер, доведенный до значения pH от 4 до 8, и сапониновый компонент, выбранный из группы, состоящей из эсцина и глицирризина, в концентрации, равной или выше критической концентрации мицеллообразования, где концентрация сапонинового компонента составляет от 0,01 до 0,5% мас./об. в случае эсцина и от 0,5 до 5% мас./об. в случае глицирризина, причем водный растворитель содержит декспантенол в концентрации от 0,5 до 5% об./об., и по меньшей мере часть нерастворимого или слабо растворимого в воде гидрофобного органического соединения растворена вследствие солубилизации посредством присоединения к сапониновым мицеллам, находящимся в растворителе.

13. Композиция по п.11 или 12, дополнительно содержащая пропиленгликоль.

14. Композиция по п.13, содержащая пропиленгликоль в концентрации от 1 до 15% об./об.

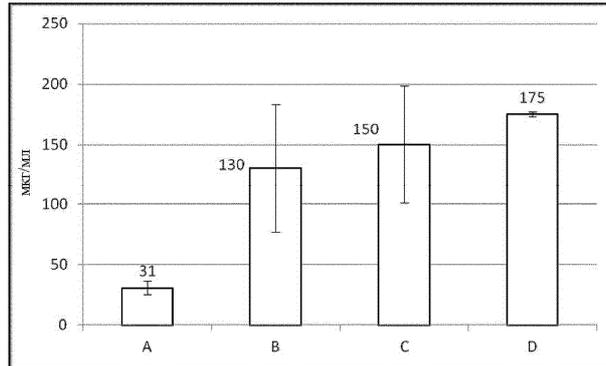
15. Композиция по любому из пп.11-14, отличающаяся тем, что водная система растворителя дополнительно содержит органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из ДМСО, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, пропиленкарбоната, диметилизосорбида, жирных спиртов, моностеарата триацетина, дистеарата этиленгликоля, глицерилмоностеарата, моностеарата пропиленгликоля, поливинилового спирта, карбомеров, неионогенных полиэтоксированных моющих веществ, полученных из гидрированного касторового масла, и химически модифицированных производных целлюлозы.

16. Композиция по любому из пп.11-15, содержащая по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из йота-каррагенана, каппа-каррагенана и гиалуроновой кислоты.

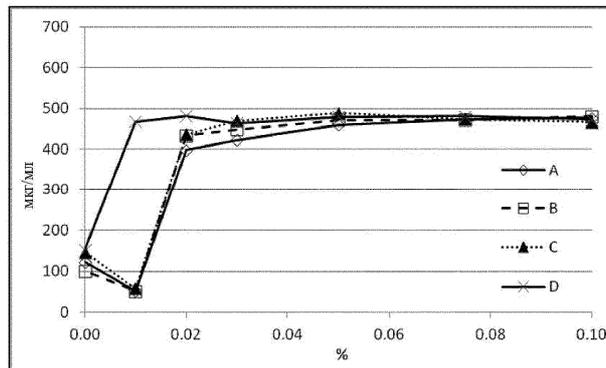
17. Композиция по любому из пп.11-16, отличающаяся тем, что нерастворимое или слабо растворимое

мое в воде гидрофобное органическое соединение представляет собой фармацевтически активное лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из анальгетиков, противоревматических средств, противоаллергических средств, антибиотиков, химиотерапевтических средств, противосудорожных средств, противогрибковых средств, противомаларийных средств, кортикоидов, кожных средств, снотворных средств, успокоительных средств, иммунотерапевтических средств, иммунодепрессантов, цитокинов, анестетиков, лекарственных средств против мигрени, гормонов паращитовидной железы, регуляторов метаболизма кальция, глазных средств, психотропных средств, половых гормонов, ингибиторов половых гормонов, цитостатиков и ингибиторов метастаза.

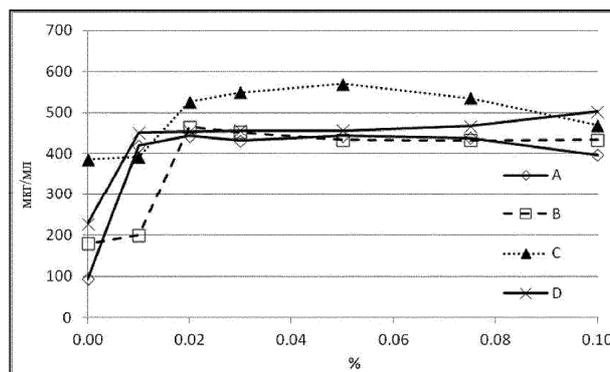
18. Композиция по любому из пп.11-17, составленная в виде препарата для введения на слизистую поверхность, в частности на слизистую поверхность носа, рта, глаз, дыхательных путей, легких, половой области и аноректальной области.



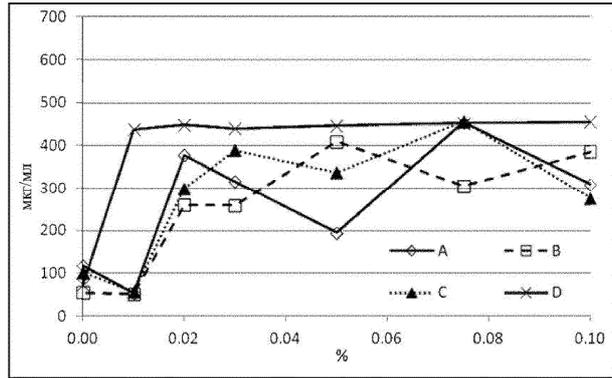
Фиг. 1



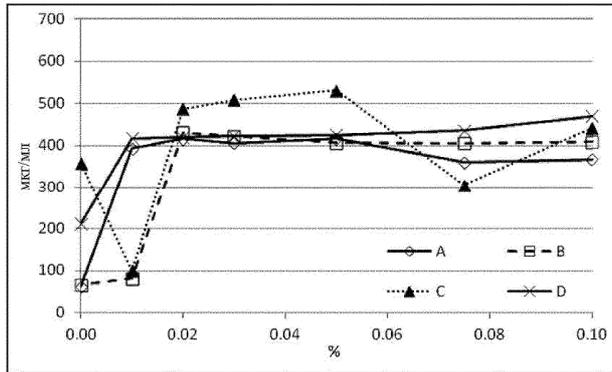
Фиг. 2а



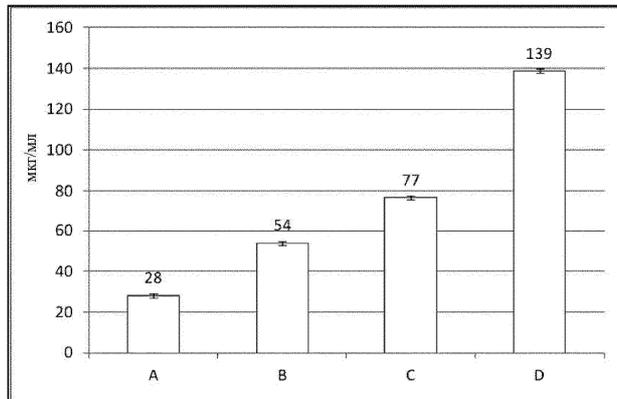
Фиг. 2б



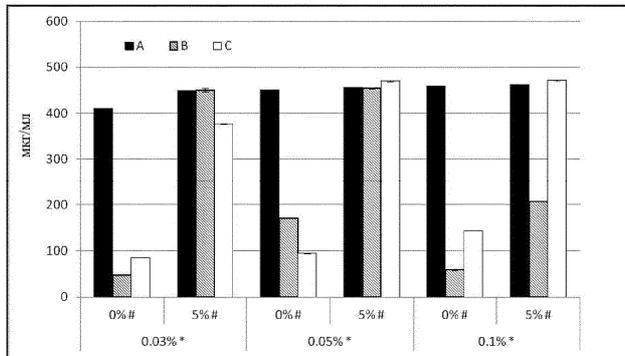
Фиг. 3а



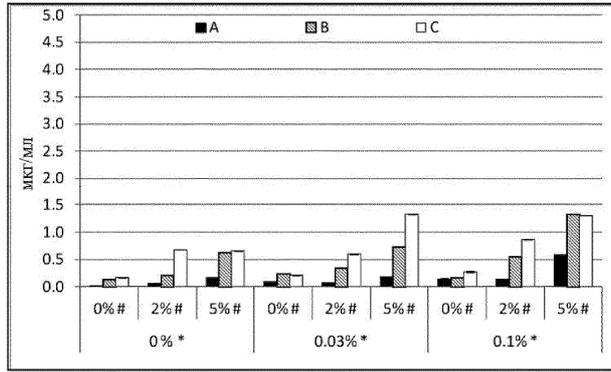
Фиг. 3б



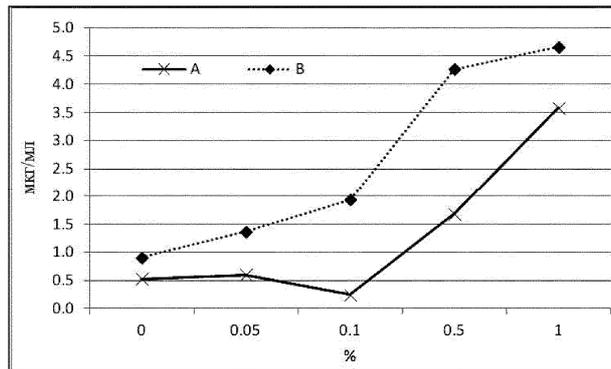
Фиг. 4



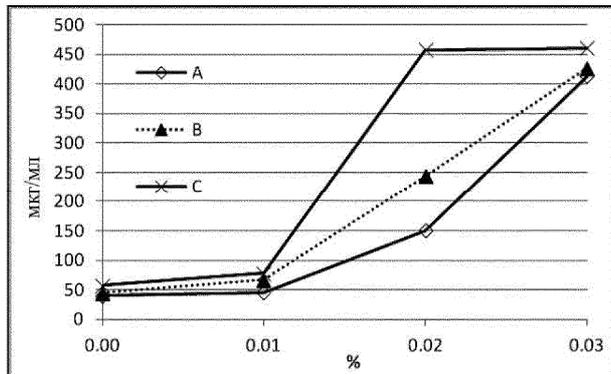
Фиг. 5



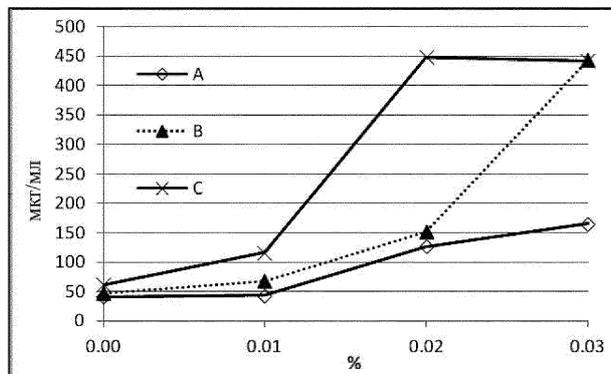
Фиг. 6



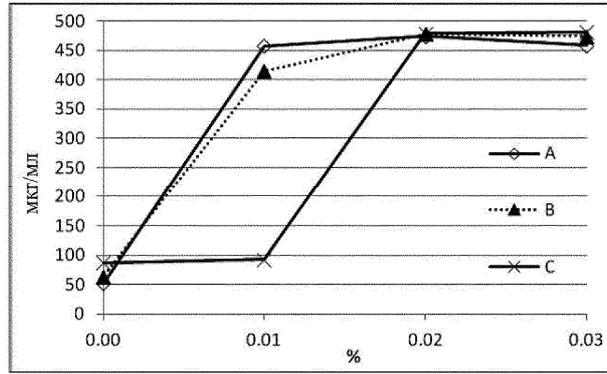
Фиг. 7



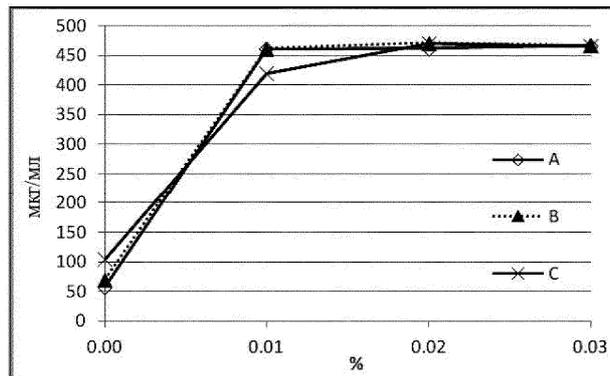
Фиг. 8а



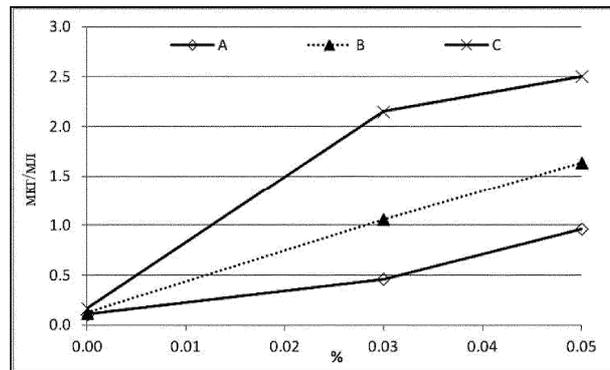
Фиг. 8b



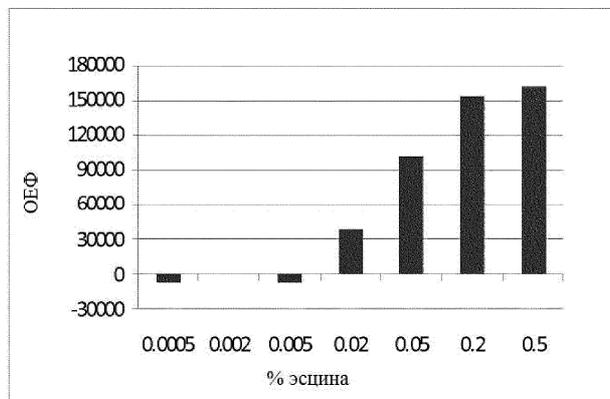
Фиг. 9а



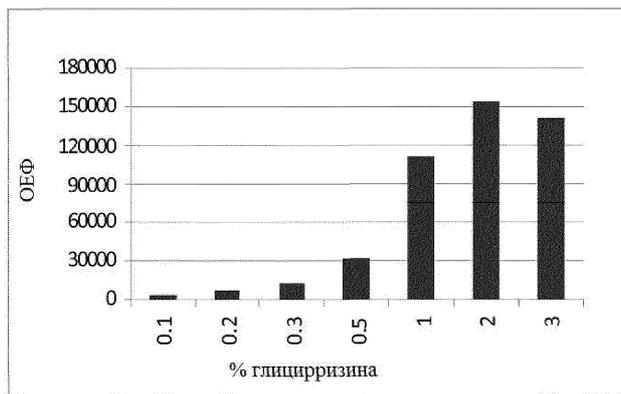
Фиг. 9б



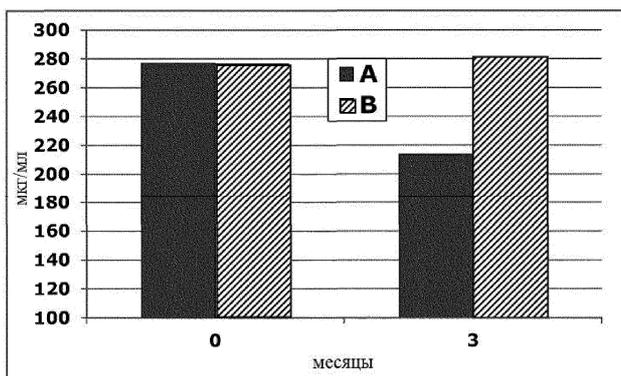
Фиг. 10



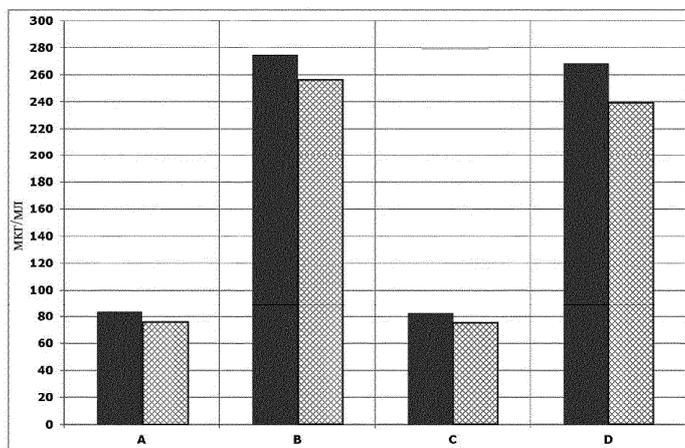
Фиг. 11а



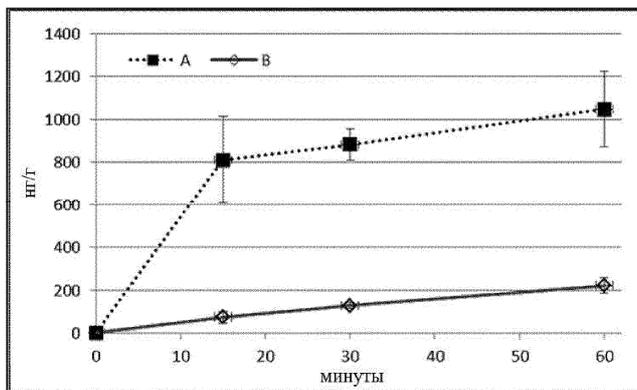
Фиг. 11b



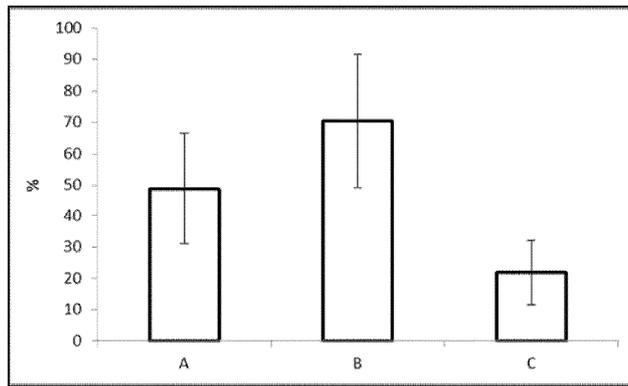
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15

