

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038458**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.08.31**

(51) Int. Cl. *A61K 9/10* (2006.01)  
*A61K 9/107* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201692044**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.04.08**

---

(54) **СТАБИЛЬНАЯ ВОДНАЯ НАНОДИСПЕРСИЯ ВОДОНЕРАСТВОРИМЫХ  
БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

---

(31) **1872/CHE/2014**

(56) US-A1-5444041  
WO-A1-2011075623

(32) **2014.04.09**

(33) **IN**

(43) **2017.04.28**

(86) **PCT/IB2015/052541**

(87) **WO 2015/155703 2015.10.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПАЛС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ПВТ.  
ЛТД. (IN)**

(72) Изобретатель:  
**Деврадж Рамбхау, Чхатон Пранати,  
Парватхабхатла Нага Хемантх Кумар,  
Дешмукх Ананд Васант, Чинтабхатла  
Кришна Каушик (IN)**

(74) Представитель:  
**Микуцкая Т.Ю. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к области фармацевтических наносоставов, а именно к водной нанодисперсии липофильного и гидрофобного биоактивного соединения с физической стабильностью в течение по меньшей мере одного года при комнатной температуре, включающей в себя водную дисперсионную среду, дисперсную фазу и поверхностно-активное вещество, где дисперсная фаза содержит биоактивное соединение, а дисперсионная среда содержит воду и стабилизатор нанодисперсии в минимальной концентрации 30 об.%, причем указанный стабилизатор нанодисперсии присутствует в концентрации от 15 до 70 об.% и состоит из моносахарида, дисахарида, по меньшей мере одного олигосахарида, выбранного из гентианозы, мальтотриозы и рафинозы, полисахарида, по меньшей мере одного гликола, выбранного из пропиленгликоля или полиэтиленгликоля, полиола или их комбинаций. Изобретение также относится к способу получения такой стабильной нанодисперсии.

---

**038458**  
**B1**

**038458**  
**B1**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение в целом относится к области фармацевтических наносоставов. В частности, настоящее изобретение относится к стабильной нанодисперсии, включающей водную дисперсионную среду, биоактивное соединение, диспергированное до состояния дисперсной фазы, поверхностно-активное вещество и стабилизатор нанодисперсии, а также к способу получения стабильной нанодисперсии с повышенной долгосрочной физической стабильностью и с уменьшением размера частиц или без уменьшения их размера.

### **Предпосылки к созданию изобретения**

Нанодисперсия, также известная как субмикронная дисперсия, служит в качестве носителя для доставки липофильных, гидрофобных или водонерастворимых фармацевтических ингредиентов, а также других биоактивных соединений. Было продемонстрировано, что нанодисперсия обеспечивает решение ряда проблем, связанных с известными системами доставки лекарственных препаратов, таких как низкая биодоступность и нестабильная биодоступность.

Несмотря на то, что ряд преимуществ нанодисперсии был приведен в литературных источниках, разработка нанодисперсии с оптимальным размером частиц, узкодисперсным распределением по размерам частиц и высокой эффективностью включения лекарственного препарата в дисперсную фазу является проблемой, требующей своего решения, с которой придется столкнуться разработчику рецептур. Изменение физической стабильности нанодисперсии с включенными в них лекарственными препаратами приводит к изменению биологической эффективности лекарственного препарата. Кроме того, указанные дисперсии как таковые являются термодинамически нестабильными системами, следовательно, окончательная приемлемость нанодисперсии зависит от ее долгосрочной стабильности, внешнего вида и сохранения своих свойств, а также функциональных характеристик в течение длительного периода времени при рекомендуемых условиях хранения.

Основная причина нестабильности обусловлена межфазной поверхностью раздела частицы-жидкость, и основным параметром, по которому определяют нестабильность, является время. Хорошо известные признаки нестабильности включают агрегацию/флоккуляцию частиц дисперсной фазы, приводящую к осаждению, что, в свою очередь, приводит к агрегации. В результате флоккуляции или агрегации происходит увеличение размера и кристаллизация при ослаблении межфазных барьеров. Наконец, основные признаки нестабильности проявляются в виде осаждения в дисперсиях "твердые вещества в жидкости" и к разделению фаз в дисперсиях "жидкость в жидкости".

Несмотря на многочисленные научные теории, дающие объяснение механизмам нестабильности в дисперсных системах, даже в настоящее время составление рецептуры оптимально стабилизированной дисперсионной системы является наиболее трудноразрешимой задачей, с которой сталкиваются разработчики фармацевтических рецептур.

Как правило, носителем доставки нанопрепаратов является нанодисперсия. Водную нанодисперсию преобразуют в твердые формы методом микроинкапсулирования, используя при этом сублимационную или распылительную сушку, а также иные технологии. Указанные попытки создания нанодисперсий обусловлены проблемами нестабильности, свойственной жидким нанодисперсиям. Таким образом, разработка состава жидкой нанодисперсии с оптимальным размером частиц и включением лекарственных препаратов в дисперсную фазу с долгосрочной стабильностью является проблемой.

С целью достижения уменьшения частиц до оптимального размера и стабильности наночастиц в процессе получения нанодисперсий, разработчики фармацевтических рецептур используют приемлемые поверхностно-активные вещества, которые способны преимущественно ориентироваться/адсорбироваться на частицах дисперсной фазы. Долгосрочная стабильность дисперсных систем достигается в том случае, если межфазные барьеры, образуемые поверхностно-активными веществами, не десорбируются в процессе старения. Существует несколько видов поверхностно-активных веществ в категориях ионных, неионных и природных веществ. Из указанных категорий неионные поверхностно-активные вещества являются наиболее широко используемыми ввиду их низкого значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) переменного гидрофильно-липофильного баланса. Таким образом, уменьшение размера частиц и долгосрочная стабильность дисперсионной системы зависят от характеристик таких стабилизирующих ингредиентов, и для их обработки используют способы подвода высокой энергии. Тем не менее, во многих случаях, даже при использовании больших концентраций поверхностно-активных веществ и процессов подвода высокой энергии, невозможно было получить системы с заданным размером частиц и оптимальной долгосрочной стабильностью. Кроме того, использование больших концентраций поверхностно-активных веществ запрещено ввиду проблем, связанных с их токсичностью.

Имеется информация о немногочисленных патентах, относящихся к области наноэмульсий, в которых были приведено описание разработанных жидких пероральных составов для доставки липофильных и водонерастворимых биоактивных соединений. В указанных патентах предусматривается использование способов подвода высокой энергии, основанных на применении гомогенизации под высоким давлением (US 8628690, WO 2013135759 A1, US 8318181 B2, US 5994414 A, WO 2007/103294), ультразвуковой обработки, микрофлюидизации и т.д. для формирования наносистем. Кроме способов подвода высокой

энергии в ряде изобретений, содержащих информацию, относящуюся к предшествующему уровню техники, предусматривалось использование способов самопроизвольного эмульгирования на основе водорастворимых органических растворителей, таких как этанол, изопропанол, n-пропанол и т.д. Описание одного такого изобретения приведено в EP 2120872, в котором продемонстрировано самопроизвольное уменьшение размера частиц до наноуровня, что обусловлено использованием спиртов с длиной углеродной цепью 1-3. Использование водорастворимых спиртов и иных растворителей, таких как ацетон и т.д., было указано в литературных источниках. Композиция самопроизвольного эмульгирования, называемая самоэмульгирующаяся наносистема, также указана в литературе (US 20110294900 A1, WO 2010119319 A1, US 20140004186 A1, WO 2013008083 A1). В изобретении, описание которого приведено в WO 2009067734, предусматривается использование водорастворимых и не растворимых в воде спиртов по пп.11, 12, 13, 14 и способа подвода энергии (гомогенизация под высоким давлением) по п.20.

Ряд самоэмульгирующихся систем, содержащих высокие концентрации поверхностно-активных веществ при диспергировании в водной дисперсионной среде, содержит частицы, не превышающие средний размер, т.е. менее 200 нм. Тем не менее, указанные системы являются исключительно нестабильными. Аналогичным образом мицеллы поверхностно-активных веществ и смешанные мицеллы, получаемые путем растворения или диспергирования поверхностно-активных веществ в водных средах, также содержат частицы меньшего размера.

Однако в таких системах мицеллы могут быть разрушены путем разведения, а также при добавлении таких широко используемых добавок как электролиты, буферные вещества, одновалентные соли консервантов и т.д.

За исключением самоэмульгирующихся систем лекарственной доставки и мицеллярных систем, в предшествующем уровне техники используются дорогостоящие способы подвода механической энергии для получения нанодисперсии. Однако при использовании таких способов имеет место удорожание и повышение трудоемкости производства нанодисперсии, содержащих частицы приемлемого размера (менее 200 нм). Кроме того, такие дисперсии подвержены физической нестабильности, и при создании систем известного уровня техники, о которых сообщалось в данной области техники, не принимался во внимание наиболее важный аспект физической стабильности - использование экономически эффективной технологии.

В свете вышеизложенного рассмотрения вопроса существует необходимость в создании нанодисперсии/наносоставов, обладающих долгосрочной физической стабильностью, и простого способа получения таких нанодисперсии/наносоставов с целью достижения уменьшения размера частиц, а также достижения долгосрочной физической стабильности.

Нанодисперсия содержит дисперсную фазу в форме частиц (твердых или полутвердых) или капель (жидкость), и размер таких частиц дисперсной фазы в целом составляет менее 1000 нм. Тем не менее, в целях наиболее эффективного применения в фармацевтике необходимо, чтобы размер частиц был менее 500 нм, или, в частности, менее 200 нм, или менее 100 нм. Частицы дисперсной фазы распределены в дисперсионной среде или в носителе. Обычной дисперсионной средой (носителем) является вода. Тем не менее, разработчик фармацевтических процедур включает в дисперсионную среду (носитель) многочисленные вспомогательные вещества. Водная дисперсионная среда (носитель) с растворенными или диспергированными в ней компонентами вспомогательного вещества называется "носитель" в контексте настоящего изобретения.

В нанодисперсионных составах многие вспомогательные вещества, за исключением вспомогательных веществ, используемых для межфазной стабилизации (поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и т.д.), включены в дисперсную фазу или дисперсионную среду (носитель) для конкретной цели. Загустители используют для замедления осаждения в дисперсиях "твердое вещество в жидкости" и расслоения в дисперсиях "жидкость в жидкости", подсластители используют для улучшения вкусовых качеств, буферные вещества используют для поддержания требуемого значения pH, ингибиторы кристаллизации используют для предотвращения кристаллизации при старении дисперсии и красители и ароматизаторы используют для улучшения органолептических свойств. Несмотря на то, что загустители могут в определенной степени продлить срок хранения дисперсии путем предотвращения осаждения и агрегации, они не в состоянии предотвратить нестабильность, которая, в конечном счете, развивается на границе фаз. Таким образом, имеется ряд литературных источников, в которых приведены факты, касающиеся увеличения размеров частиц, агрегации и разделения фаз даже в присутствии загустителей. Таким образом, вязкие барьеры играют второстепенную роль в сохранении стабильности дисперсных систем.

Из вышеизложенного очевидно, что за исключением поверхностно-активных веществ и некоторых гидроколлоидов ни одно из вышеупомянутых вспомогательных веществ не было использовано в нанодисперсиях с целью достижения уменьшения размера частиц и придания долгосрочной стабильности. Это обусловлено тем, что специалисты в данной области техники, использующие такие технологии, не обладают знаниями и не имеют представления о скрытом потенциале некоторых вспомогательных веществ, обеспечивающем снижение межфазного барьерного воздействия, которое с научной точки зрения является важнейшим параметром при контроле стабильности дисперсий.

В примерах осуществления настоящего изобретения дается объяснение потенциальных эффектов

межфазного взаимодействия некоторых отдельных вспомогательных веществ, используемых в качестве компонентов носителя, именуемых в дальнейшем "компонент(ы) носителя, стабилизирующий(ие) нанодисперсию" (NSVC) или "стабилизатор нанодисперсии", которые способны эффективно модулировать электростатический и стерический (стеарный) барьерный эффект известных стабилизирующих веществ, тем самым придавая нанодисперсиям существенную физическую стабильность.

В настоящем изобретении раскрывается стабильная водная нанодисперсия, включающая водную дисперсионную среду, биоактивное соединение, диспергированное до получения дисперсной фазы, поверхностно-активное вещество и стабилизатор нанодисперсии, а также способ получения стабильной нанодисперсии. Такая нанодисперсия проявляет долгосрочную физическую стабильность при уменьшении или без уменьшения размера частиц.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Ниже представлено краткое изложение сущности изобретения, обеспечивающее получение базового понимания некоторых аспектов изобретения. Данное краткое изложение не является широким обзором изобретения, и в нем не определены ключевые или критические элементы изобретения или ограничивается объем изобретения. Его единственная цель состоит в том, чтобы представить некоторые понятия изобретения в упрощенном виде в качестве вводной части для более подробного описания, которое представлено далее.

Целью настоящего изобретения является преодоление недостатков предшествующего уровня техники. Другой целью настоящего изобретения является создание простого, коммерчески реализуемого и высокоэкономичного способа и композиции с целью получения нанодисперсии с исключительно высокой долгосрочной физической стабильностью, сохраняющейся более одного года (12 месяцев и более).

Иллюстративные примеры осуществления настоящего изобретения относятся к созданию стабильной водной нанодисперсии, включающей водную дисперсионную среду, дисперсную фазу и поверхностно-активное вещество, где водная дисперсионная среда содержит стабилизатор нанодисперсии и воду в минимальной концентрации 30 об.% нанодисперсии, причем дисперсная фаза содержит липофильное и гидрофобное биоактивное соединение, указанный стабилизатор нанодисперсии присутствует в концентрации от 15 до 70 об.% и состоит из моносахарида, дисахарида, по меньшей мере одного олигосахарида, выбранного из гентианозы, мальтотриозы и рафинозы, полисахарида, по меньшей мере одного гликола, выбранного из пропиленгликоля или полиэтиленгликоля, полиола или их комбинаций. При этом водная нанодисперсия имеет долгосрочную физическую стабильность нанодисперсии с уменьшением или без уменьшения размера частиц в течение по меньшей мере одного года при комнатной температуре.

Другой иллюстративный аспект предмета изобретения относится к созданию способа получения стабильной нанодисперсии, включающего следующие этапы: смешивание дисперсной фазы, дисперсионной среды и поверхностно-активного вещества и подвод тепловой энергии и/или механической энергии с целью получения самоэмульгирующейся системы, и/или наноэмульсионной системы масло-в-воде, и/или твердой липидной нанодисперсионной системы, и/или полимерной нанодисперсионной системы, и/или твердой липидно-полимерной гибридной нанодисперсионной системы.

Нанодисперсия, заявляемая в настоящем изобретении, содержит липофильные, гидрофобные или водонерастворимые биоактивные соединения, растворенные или диспергированные в частицах/каплях дисперсной фазы.

Стабилизатор нанодисперсии является ключевым ингредиентом, который при добавлении к компонентам нанодисперсии или в процессе обработки с ними способствуют повышению их физической стабильности и уменьшению размера частиц. Он содержит соединения, которые не являются поверхностно-активными, но которые обладают хорошей водорастворимостью, способностью образования водородной связи и способностью изменять температуру помутнения неионных поверхностно-активных веществ.

Стабилизатор нанодисперсии, заявляемый в настоящем изобретении, при добавлении к различным композициям нанодисперсии или при обработке с ними, такими как система твердых липидных наночастиц, наноэмульсионная система, самоэмульгирующиеся системы, самомикроэмульгирующиеся системы, самонаноэмульгирующиеся системы, система полимерных наночастиц, система липидных полимерных гибридных наночастиц, или их сочетаниями образует нанодисперсию с отличной долгосрочной физической стабильностью, сохраняющейся более одного года (12 месяцев), и частицами меньшего размера.

Настоящее изобретение предлагает коммерчески реализуемый и экономичный способ получения водной нанодисперсии, содержащей биоактивные соединения, используя самоэмульгирующиеся системы. В настоящем изобретении приводится описание ряда способов создания таких нанодисперсий, используя основные компоненты самоэмульгирующейся системы, множество стабилизаторов нанодисперсии и их концентраций. Впервые такая стабильная нанодисперсия стала возможной с помощью самоэмульгирующегося способа ввиду скрытого потенциала стабилизатора нанодисперсии, для придания ей значительной стабильности при значительном уменьшении размера частиц.

Множество самоэмульгирующихся композиций, содержащих стабилизаторы, обеспечивали получение нанодисперсии, которые смогут выдержать жесткие условия ускоренной деградации. Неожиданно было обнаружено, что размер частиц нанодисперсии, полученных из такой композиции и с использованием такого способа, оставался стабильным в течение нескольких месяцев (14 месяцев) при всех услови-

ях ускоренной деградации, описанных в Руководстве Международной конференции по гармонизации для испытания стабильности.

В настоящем изобретении были тщательно изучены критически важные факторы, такие как тип стабилизаторов нанодисперсии, сочетания его компонентов, концентрация компонентов стабилизатора нанодисперсии, способ добавления компонентов стабилизатора нанодисперсии, способ обработки компонентов стабилизатора нанодисперсии, степень разведения первичных нанодисперсии, количество воды в окончательно твердой или жидкой фазе продукта, добавление компонентов стабилизатора нанодисперсии к нанодисперсионной композиции, с целью достижения максимальных преимуществ с точки зрения физической стабильности нанодисперсий.

В настоящем изобретении детальная информация, касающаяся композиции и обработки различных нанодисперсий с оптимальным размером частиц и существенно повышенной стабильностью, изложена в ряде примеров осуществления настоящего изобретения. Была проведена оценка всех таких нанодисперсионных систем в отношении их стабильности, используя надежные научные методы, приведенные в литературных источниках. В примерах осуществления настоящего изобретения приведен ряд примеров, в которых указываются фактическая композиция, способ обработки, способ оценки систем и способы испытания стабильности. Были проанализированы результаты, и на их основании были сделаны выводы. Данные выводы указывают на то, что стабилизаторы нанодисперсии и композиции по изобретению обладают высоким скрытым потенциалом.

Преимущества настоящего изобретения.

a) Уменьшение размера частиц и повышение физической стабильности, достигнутые с помощью указанного способа, придают продукту ряд требуемых свойств, таких как долгосрочная физическая стабильность продукта и химическая стабильность биоактивного соединения, включенного в наноразмерные частицы/капли нанодисперсий в дисперсионной фазе.

b) Кроме преимуществ, заключающихся в исключительно высокой стабильности, уменьшение размера частиц повышает биодоступность и улучшает вкусовые качества продукта.

c) Простота технологии.

d) Долгосрочная стабильность нанодисперсий.

e) Улучшенная абсорбционная способность биоактивных соединений, принадлежащих к лекарствам II класса Биофармацевтической системы классификации, обладающих слабой водорастворимостью и, таким образом, низкой биодоступностью.

f) Улучшенные вкусовые качества и высокий эффект, корректирующий вкус и запах жидких лекарственных препаратов, содержащих нанодисперсии.

g) Изобретение обеспечивает создание платформенной технологии, которая может быть применима к различным нерастворимым, липофильным и гидрофобным биоактивным соединениям. Такие соединения включают, в частности, липофильные антиоксиданты, липофильные витамины и липофильные лекарственные средства.

#### **Краткое описание чертежей**

Другие цели и преимущества настоящего изобретения очевидны для специалистов в данной области техники из следующего ниже подробного описания предпочтительных вариантов осуществления изобретения, которое сопровождается ссылками на прилагаемые рисунки, на которых одни и те же позиции были использованы для обозначения одинаковых деталей.

Фиг. 1 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации моно- и дисахаридных компонентов стабилизатора нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации компонентов стабилизатора, а именно ликазина и натурального меда, на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 3 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации полиольного стабилизатора нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 4 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации гликольного стабилизатора нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 5 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации компонента стабилизатора нанодисперсии на размер нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 6 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахара 62 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при 25°C/60% относительной влажности) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с

конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 7 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахара 50 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 8 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахара 40 об.%+декстроза 15 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 9 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (ликазин™ 80/55 40 об. % + фруктоза 9 об.% + глицерин 10 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 10 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (ликазин™ 80/55 47 об.%+глицерин 10 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 11 - графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахара 30 об.%+декстроза 25 об.%+фруктоза 5 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

#### Подробное описание

Следует понимать, что описание настоящего изобретения не ограничено в своем применении деталями конструкции и размещением компонентов, изложенными в нижеследующем описании или проиллюстрированными на чертежах. Настоящее изобретение обеспечивает создание других примеров осуществления, а также его внедрение в практику или осуществление с использованием различных способов. Также следует понимать, что формулировки и терминология, используемые в настоящем контексте, предназначены для описания и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Использование термина "включающий", "содержащий" или "имеющий" и его вариаций в данном контексте предусматривает охват позиций, перечисленных далее по тексту, и их эквивалентов, а также дополнительных позиций. Термины "a" и "an", используемые в настоящем контексте, не означают ограничение количества, а скорее означают наличие по меньшей мере одной из позиций, на которую дается ссылка. Далее использование терминов "первый", "второй", "третий" и так далее в данном контексте не обозначает какой-либо порядок, количество или значимость, а скорее они используются для проведения различия между двумя элементами.

В соответствии с неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения раскрыта стабильная нанодисперсия является дисперсией, включающей водную дисперсионную среду, дисперсную фазу, содержащую липофильное и гидрофобное биоактивное соединение, и поверхностно-активное вещество, при этом водная дисперсионная среда содержит стабилизатор нанодисперсии и воду в минимальной концентрации 30 об.%. При этом стабилизатор нанодисперсии повышает долгосрочную физическую стабильность нанодисперсий с уменьшением или без уменьшения размера частиц.

В соответствии с неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения раскрывается способ приготовления стабильной нанодисперсии, при этом способ включает следующие этапы: смешивание дисперсной фазы, дисперсионной среды и поверхностно-активного вещества, при этом дисперсная фаза включает биоактивное соединение и при этом дисперсионная среда включает стабилизатор нанодисперсии, который повышает долгосрочную физическую стабильность нанодисперсии с уменьшением или без уменьшения размера частиц; и подвод тепловой энергии и/или механической энергии с целью получения самоэмульгирующейся системы, и/или наноэмульсионной системы масло-в-воде, и/или твердой липидной нанодисперсионной системы, и/или полимерной нанодисперсионной системы и/или твердой липидно-полимерной гибридной нанодисперсионной системы.

В соответствии с неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения приведено описание способа получения самоэмульгирующейся нанодисперсионной системы, включающей следующие этапы: смешивание биоактивного соединения в дисперсной фазе и поверхностно-активного вещества с целью получения концентрата нанодисперсии, при этом биоактивное соединение является липофильным и гидрофобным; и получение стабильной нанодисперсии с помощью любого из нижеприведенных способов.

Способ 1. Смешивание концентрата нанодисперсии и стабилизатора нанодисперсии с последующим добавлением водной дисперсионной среды.

Способ 2. Диспергирование концентрата нанодисперсии в воде с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением первичной водной нанодисперсии к водному раствору стабилизатора нанодисперсии.

Способ 3. Диспергирование концентрата нанодисперсии в воде с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением первичной водной нанодисперсии к стабилизатору нанодисперсии.

Способ 4. Добавление концентрата нанодисперсии непосредственно к водному раствору стабилизатора нанодисперсии.

Способ 5. Диспергирование концентрата нанодисперсии в воде с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим разведением первичной водной нанодисперсии водой и дополнительным добавлением стабилизатора нанодисперсии.

Способ 6. Диспергирование концентрата нанодисперсии в воде с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением водного раствора стабилизатора нанодисперсии в первичную водную нанодисперсию.

Способ 7. Диспергирование концентрата нанодисперсии в воде с целью получения первичной водной нанодисперсии, при этом первичную водную нанодисперсию выдерживали в течение заданного периода времени с целью получения межфазного равновесия с последующим добавлением по меньшей мере одного стабилизатора нанодисперсии и водного раствора стабилизатора нанодисперсии.

Дисперсия имеет дисперсную фазу в форме частиц (твердых/полутвердых) или капель (жидкость). Такая дисперсная фаза в форме частиц или капель распределяется в дисперсионной среде, образуя дисперсию. В нанодисперсии наночастицы/нанокapли диспергируются в дисперсионной среде. В водной нанодисперсии дисперсионной средой является вода или водный раствор любых других водорастворимых или диспергируемых в воде компонентов. Далее по тексту термин "частица" относится как к частицам (твердым/полутвердым), так и каплям (жидкость).

Хорошо известно, что поверхностно-активное вещество является веществом, обеспечивающим образование частиц или капель меньшего размера и стабилизацию их в дисперсиях ввиду своей способности формирования электростатических/стерических межфазных барьеров. Некоторые гидроколлоиды также создают стерические барьеры, с помощью которых они способны стабилизировать дисперсии.

Несмотря на доступность большого количества таких поверхностно-активных веществ и их новых форм, получение нанодисперсии с требуемым размером частиц и долгосрочной стабильностью является наиболее сложной задачей, с которой сталкивается даже в настоящее время разработчик фармацевтических рецептур.

Нанодисперсии являются намного более тонкими, чем микронные дисперсии (крупнозернистая дисперсия), и неизвестно, смогут ли знания, приобретенные в прошлом относительно создания дисперсий, помочь в разрешении всех вопросов, связанных с разработкой составов и стабилизацией нанодисперсии. Один факт, который можно извлечь из прошлого опыта, заключается в том, что использование поверхностно-активных веществ/их смесей, или подвод энергии, или использование одного и другого является единственным способом уменьшения размера частиц продукта нанодисперсии. Ранее не предпринимались попытки использовать другие материалы или способы для решения проблемы достижения требуемого размера частиц и долгосрочной стабильности нанодисперсии.

Нами были открыты новые свойства группы материалов, называемых "компонентами носителя, стабилизирующими нанодисперсию" (NSVBC) или "стабилизаторами нанодисперсии", имеющих особые физико-химические характеристики и предназначенных для использования в нанодисперсиях для уменьшения размера частиц и повышения стабильности. При изменении типа, концентрации и их сочетания и при добавлении к нанодисперсиям или при обработке в сочетании с нанодисперсиями компоненты обеспечивают дальнейшее существенное уменьшение размера частиц и долгосрочную физическую стабильность (365 дней). За счет использования в нанодисперсии стабилизатора нанодисперсии, как описано в настоящем изобретении, можно исключить либо существенно сократить подвод энергии и длительность процесса, необходимые для обработки, для достижения требуемого уменьшения размера частиц и повышения долгосрочной стабильности. При этом комбинированное использование стабилизатора нанодисперсии и подвод энергии значительно снижают стоимость производства, поскольку это приводит к снижению энергоемкости и трудоемкости. Кроме того, такой способ может быть применен для экономичного производства нанодисперсии, при этом сверхтонкий нанопроduct является целью при создании состава. Такой способ представляет собой осуществимую альтернативу чрезмерному использованию поверхностно-активных веществ, которые, как известно, уменьшают размер частиц. Кроме того, высокие концентрации ряда поверхностно-активных веществ являются токсичными.

В соответствии со значением, используемым в настоящем описании, термин "компонент носителя, стабилизирующий нанодисперсию" (NSVBC) или "стабилизатор нанодисперсии" относится к любому соединению, которое является водорастворимым или диспергируемым в воде после его добавления к компонентам нанодисперсии или обработки в сочетании с компонентами нанодисперсии, что приводит к значительному уменьшению размера частиц или к долгосрочной стабильности, по меньшей мере, в течение 1 года (365 дней). Термин "компонент носителя, стабилизирующий нанодисперсию" или "стабилизатор"

тор нанодисперсии" означает такие компоненты в их натуральной форме (твердое вещество/жидкость) или их водные растворы. Стабилизаторы нанодисперсии не являются поверхностно-активными соединениями и обладают хорошей водорастворимостью, способностью образовывать водородные связи, кроме того, они способны изменять температуру помутнения неионных поверхностно-активных веществ.

В соответствии со значением, используемым в настоящем описании, термин "нанодисперсия" относится к нанодисперсии твердых липидных наночастиц, наноэмульсии, дисперсии полимерных наночастиц, гибридной нанодисперсии полимерных и липидных наночастиц и к водным дисперсиям самоэмульгирующейся системы, самомикрoэмульгирующейся системы и самонаноэмульгирующимся системам. Термин "самоэмульгирующаяся система" далее по тексту включает самомикрoэмульгирующуюся систему, а также самонаноэмульгирующуюся систему. В соответствии со значением, используемым в настоящем описании, термин "биоактивный" относится к любым гидрофобным, липофильным и водонерастворимым биоактивным веществам, используемым для фармацевтических, нутрицевтических и косметических целей.

Термин "размер" или "размер частицы" при любом его упоминании в примерах осуществления настоящего изобретения относится к среднему диаметру частиц или капель дисперсной фазы.

Термин "долгосрочная физическая стабильность" при любом его упоминании в примерах осуществления настоящего изобретения относится к физической стабильности нанодисперсии, полученной путем включения в нее компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию, или обработки в сочетании с ним, при этом в нанодисперсии не наблюдается минимальное изменение размера частиц и или малейшие признаки агрегации, либо флокуляции, либо осаждения, либо разделения фаз при комнатной температуре в течение периода времени от шести до 12 месяцев или более.

Из литературных источников очевидно, что за исключением поверхностно-активных веществ и некоторых гидроколлоидов, соединения могут привести к уменьшению размера частиц и/или приданию свойств долгосрочной стабильности.

Ряд приведенных ниже категорий компонентов носителя, стабилизирующих нанодисперсию, не являются поверхностно-активными веществами по своей природе, фактически они увеличивают поверхностное натяжение при использовании в сочетании с водой. Тем не менее, неожиданно было обнаружено, что такие компоненты приводят к уменьшению размера частиц и повышению долгосрочной стабильности. В нанодисперсиях, содержащих стабилизаторы нанодисперсии, средний размер частиц находится в диапазоне от приблизительно 10 нм до приблизительно 1000 нм. По нашему мнению, скрытый потенциал указанных соединений обусловлен их положительным эффектом модулировать электростатический и стерический (стеаровый) барьерный эффект за счет их способности взаимодействовать с такими межфазными барьерами. Стабилизаторы нанодисперсии, заявляемые в настоящем изобретении, включают в себя, в частности, моносахариды, дисахариды, олигосахариды, полисахариды, сахароспирты, полиолы, гликоли, готовые сиропы, водорастворимые органические кислоты, мочевины, водорастворимые аминокислоты, растворимые крахмалы, водорастворимые белки и полимеры и их комбинации в приемлемых пропорциях.

Моносахариды включают в себя, по меньшей мере, триозу, тетрозу, пентозу и гексозу, при этом триоза включает в себя глицеринальдегид, при этом тетроза включает в себя, по меньшей мере, эритрозу и треозу, при этом гексоза включает в себя, по меньшей мере, галактозу, моннозу, алтрозу, аллозу, алтрозу, глюкозу, гулозу, идозу, талозу и фруктозу. Дисахариды включают в себя, по меньшей мере, сахарозу, лактозу, лактулозу, трегалозу, мальтозу, целлобиозу, койбиозу, нигерозу, изомальтозу,  $\beta$ , $\beta$ -трегалозу,  $\alpha$ , $\beta$ -трегалозу, софорозу, ламинарибиозу, гентиобиозу, туранозу, мальтулозу, палатинозу, гентиобиулозу, маннобиозу, мелибиозу, мелибиулозу, рутинозу, рутинулозу и ксилобиозу. Олигосахариды включают в себя, по меньшей мере, гентианозу, мальтотриозу и рафинозу. Полисахариды включают в себя агар, агарозу, альгиновую кислоту, амилопектин, амилозу, хитозан, циклодекстрин, альфа-циклодекстрин, сефарозу, декстран, декстрин, фиколл, глюкан, гликоген, гомополисахарид, гипромеллозу, инулин, крахмальную слизь, природную камедь, окисленную целлюлозу, пектин, полидекстрозу, полисахарид-пептид, пуллулан и сефарозу.

Полиолы включают в себя, по меньшей мере, глицерин, миглитол, момордол, полиол натурального масла, арабит, эритрит, фуцитол, галактитол, гидрогенизированный гидролизат крахмала, идитол, изомальт, лактитол, мальтитол, маннитол, манносальфан, рибит, сорбитол, трейт, волемитол и ксилитол. Гликоль включает в себя, по меньшей мере, полиэтиленгликоль, имеющий молекулярный вес в пределах от 200 до 10000, пропиленгликоль и этиленгликоль.

Готовые сиропы включают в себя, по меньшей мере, ячменный солодовый сироп, березовый сироп, сироп бурого риса, шоколадный сироп, фруктовый сироп, сгущенный виноградный сок, гранатовый сироп, инвертный сахарный сироп, патоку винной пальмы, кленовый сироп, пальмовый сироп, сорговый сироп, сироп тыквы, сироп сахарной свеклы, сироп из адиянтума, сироп торани, патоку, сироп якона, мед, высокофруктозный кукурузный сироп и глюкозный сироп.

Водорастворимые органические кислоты включают в себя, по меньшей мере, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту и глюкуроновую кислоту. Водорастворимые аминокислоты



включают в себя, по меньшей мере, аргинин, аспаргин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, серин, треонин, валин, цистеиновую кислоту, пептидоглицин и орнитин, и при этом водорастворимый белок включает, по меньшей мере, альбумин, альбумин человеческой сыворотки и яичный альбумин.

Добавки, которые могут быть использованы в стабильной нанодисперсии, включают в себя, по меньшей мере, растворитель, загуститель, диспергирующее вещество, стабилизатор, поверхностно-активное вещество, подсластитель, консервант, хелатирующий агент, краситель и ароматизатор или любую другую добавку, хорошо известную в данной области техники, без ограничения объема настоящего изобретения.

Стабилизаторы нанодисперсии также включают в себя любые другие соединения, которые могут быть использованы фармацевтически, не обладают поверхностно-активными свойствами, высоководорастворимы, обладают способностью образовывать водородные связи, а также способны изменять температуру помутнения неионных поверхностно-активных веществ.

Водные растворы вышеупомянутых стабилизаторов нанодисперсии, содержащие один или несколько компонентов, могут иметь концентрацию в диапазоне 1-85 об.%. Тем не менее, с целью получения наиболее стабильной нанодисперсии с крайне малым размером частиц оптимальная концентрация стабилизатора нанодисперсии должна находиться в пределах 25-60 об.%. Нанодисперсии с уменьшенным размером частиц могут быть получены с использованием водных растворов стабилизаторов нанодисперсии при концентрации более 60 об.%. Даже некоторые нанодисперсии с уменьшенным размером частиц могут быть получены с использованием водных растворов стабилизаторов нанодисперсии при концентрации более 60 и более 80 об.%, тем не менее такие дисперсии являются мутными или становятся мутными при хранении. Таким образом, чем выше концентрация стабилизатора нанодисперсии, тем выше риск нестабильности. В таких композициях в результате воздействия на них температур свыше 40°C при их ускоренном повышении происходит понижение температуры помутнения дисперсии и быстрое увеличение размера частиц, что приводит к полной потере физической стабильности.

В любом из примеров осуществления настоящего изобретения, приведенных в настоящем описании, требуется, как минимум, 30 об.% воды с содержащимся в ней стабилизатором нанодисперсии с целью получения оптимально стабилизированной нанодисперсии.

Вышеупомянутые стабилизаторы нанодисперсии могут быть использованы сочетанно в виде твердых веществ или их водных растворов. Такие композиции стабилизаторов нанодисперсии при добавлении в определенной концентрации к компонентам различных нанодисперсий или при обработке с ними придают исключительно высокую межфазную стабильность с уменьшением или без уменьшения размера частиц. Таким образом, указанные стабилизаторы нанодисперсии позволяют решить проблемы, связанные с долгосрочной стабильностью различных нанодисперсий, используемых в настоящее время в данной области техники. Ввиду того, что большинство дисперсных систем подвержено физической нестабильности, что обусловлено термодинамическими факторами, использование стабилизаторов нанодисперсии для решения проблем, связанных со стабильностью и долгосрочной эффективностью, за счет применения простых средств без значительных затрат на обработку является огромным преимуществом настоящего изобретения. Это позволит непосредственно сократить расходование средств на здравоохранение, большая часть которых расходуется на составление рецептов лекарственных препаратов.

В соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения наноэмульсии были получены с использованием способа подвода энергии, заключающегося в гомогенизации под высоким давлением. Композиция включает в себя соевое масло в качестве дисперсной фазы (10 об.%), полисорбат 80 в качестве эмульгатора (2 об.%), воду в качестве диспергирующей фазы (в достаточном количестве) и сахарозу при различных концентрациях (20, 40 и 60 об.%) в качестве стабилизатора нанодисперсии. При увеличении концентрации сахарозы происходит изменение внешнего вида продукта - с мутного на прозрачный. Средний размер частиц эмульсии при гомогенизации без стабилизатора нанодисперсии составил 264 нм с коэффициентом полидисперсности (PDI) 0,11. За счет включения стабилизатора нанодисперсии в процессе гомогенизации эмульсии под высоким давлением произошло существенное уменьшение размера частиц в полученной эмульсии (табл. 1) при одновременном увеличении концентрации стабилизатора нанодисперсии.

В соответствии с неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения была получена наноэмульсия из вышеупомянутой композиции, за исключением полисорбата 80, замещенного фосфолипидом 90G в качестве эмульгатора. Концентрация эмульгатора составляла 1,5 об.%. Даже в указанных эмульсиях, содержащих стабилизатор нанодисперсии (сахароза 60 об.%), наблюдалось значительное уменьшение размера частиц при гомогенизации. В системе без стабилизатора нанодисперсии средний размер частиц составил 216,3 нм, коэффициент полидисперсности - 0,1, при этом в системе со стабилизатором нанодисперсии (60 об.% сахарозы) размер частиц составил 151 нм, коэффициентом полидисперсности - 0,1, и указанная система сохраняла стабильность в течение более одного года.

В соответствии с неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения была получена нанодисперсия из композиций самоэмульгирующейся системы.

Липофильное/гидрофобное/водонерастворимое лекарственное средство растворяли в липидной фа-

зе и к липидной фазе добавляли другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества, растворители, антиоксиданты, полимеры и любые другие вещества, необходимые для достижения специальных функциональных возможностей, и растворяли их путем подвода тепловой и механической энергии. В данном случае также была получена гомогенная жидкая композиция. Композиция называется концентратом нанодисперсии (концентрат нанодисперсии).

Требуемое количество концентрата нанодисперсии диспергировали в воде до образования первичной водной нанодисперсии. Далее вышеуказанную нанодисперсию добавляли к водному раствору композиции стабилизатора нанодисперсии (сахароза 62 об.%). В результате этого было неожиданно обнаружено, что произошло значительное уменьшение размера частиц полученной нанодисперсии. Полученные дисперсии были подвержены условиям ускоренных испытаний, таким как хранение при повышенной температуре. Было обнаружено, что в наносистеме со стабилизатором нанодисперсии размер частиц практически остался неизменным, за исключением незначительных изменений (увеличение размера на не более чем 10 нм) при хранении при 40°C и -20°C в течение 14 месяцев.

Нанодисперсионные системы, в которых используются самоэмульгирующиеся композиции со стабилизатором нанодисперсии, могут быть подвержены обработке различными способами с целью достижения оптимального уменьшения размера частиц и оптимальной долгосрочной стабильности нанодисперсии, содержащей биоактивное вещество, инкапсулированное в диспергированных частицах.

Способ 1. Смешивание концентрата нанодисперсии и стабилизатора нанодисперсии с последующим добавлением дисперсионной среды (воды) с целью получения нанодисперсии.

Способ 2. Концентрат нанодисперсии в первую очередь диспергировали в воде и далее добавляли такую дисперсию к водной композиции стабилизатора нанодисперсии.

Способ 3. Концентрат нанодисперсии в первую очередь диспергировали в воде и такую дисперсию добавляли к стабилизатору нанодисперсии.

Способ 4. Концентрат нанодисперсии непосредственно добавляли к водному раствору стабилизатора нанодисперсии.

Способ 5. Концентрат нанодисперсии приемлемым образом разводили (в отношении 1 к 50) водой и добавляли к такой разведенной дисперсии стабилизатор нанодисперсии.

Способ 6. Концентрат нанодисперсии приемлемым образом разводили (в отношении 1 к 50) водой и такую разведенную дисперсию смешивали с водным раствором стабилизатора нанодисперсии.

Способ 7. Первичную нанодисперсию, полученную путем разведения концентрата нанодисперсии водой, выдерживали в течение 4-24 ч с целью достижения межфазного равновесия до добавления стабилизатора нанодисперсии или водного раствора стабилизатора нанодисперсии.

При использовании вышеприведенных способов получения нанодисперсии (1-7), при смешивании приемлемым образом разведенных дисперсий со стабилизаторами нанодисперсии получали высококачественную нанодисперсию при максимальном уменьшении размера частиц и соответственно с долгосрочной физической стабильностью.

Кроме того, стабилизаторы нанодисперсии, используемые как таковые, или их водные растворы могут быть добавлены к дисперсионной фазе или дисперсионной среде нанодисперсии или непосредственно к нанодисперсиям и могут быть дополнительно обработаны с использованием энергии или без нее.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения липофильный витамин D, или витамин E, или витамин A, или витамин K, или липофильные антиоксиданты, такие как Кофермент Q10, астаксантины, аскорбилпальмитат, растворяли в олеиновой кислоте в качестве липидной фазы. Липидную фазу и полисорбат 80 и полуксамер P188 в качестве поверхностно-активных веществ, пропиленгликоль и бензиловый спирт в качестве растворителей и бутилгидрокситолуол в качестве антиоксиданта смешивали для образования однородного раствора (концентрат нанодисперсии) с подводом теплоты и механической энергии для получения нанодисперсии указанных биоактивных соединений или их сочетаний.

На фиг. 1 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации моносахаридных и дисахаридных стабилизаторов нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 2 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации компонентов (ликазина и натурального меда) стабилизатора нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 3 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации стабилизатора нанодисперсии (полиол) на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 4 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации стабилизатора нанодисперсии (гликоль) на размер частиц нанодисперсии, содержащих витамин D3, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 5 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние концентрации стабилизатора нанодисперсии на размер частиц нанодисперсии, полученной из самоэмульгирующейся компо-

зии, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 6 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахароза 62 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при 25°C/60% относительной влажности) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 7 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахароза 50 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 8, представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахароза 40 об.%+декстроза 15 об.%+глицерин 5 об.%) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 9 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (ликазин™ 80/55 40 об.%+фруктоза 9 об.%+глицерин 10 об.%), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсии, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 10 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (ликазин™ 80/55 47 об.%+глицерин 10 об. %) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

На фиг. 11 представлено графическое изображение, иллюстрирующее влияние стабилизатора нанодисперсии (сахароза 30 об.%+декстроза 25 об.%+фруктоза 5 об.%+глицерин 5 об.%), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции, в соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения.

В соответствии с конкретным неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения концентрат нанодисперсии, содержащий витамин D3, десятикратно разводили водой для получения первичной нанодисперсии со средним размером частиц в диапазоне от 240 до 260 нм и концентрат выдерживали в течение 18 ч. Указанную первичную нанодисперсию медленно вливали/вводили в водный раствор различных стабилизаторов нанодисперсии. В одном примере осуществления настоящего изобретения вышеуказанную первичную нанодисперсию, содержащую витамин D3, добавляли к различным водным растворам стабилизаторов нанодисперсии. В данном примере осуществления настоящего изобретения концентрации стабилизаторов нанодисперсии в водных растворах составляли 2,5, 5, 10, 15, 30, 40 и 60 об.%. Результаты приведены на фиг. 1-5.

В других примерах осуществления настоящего изобретения, относящихся к нанодисперсии, содержащей витамин D3, была использована комбинация компонентов стабилизатора нанодисперсии. Комбинация включает следующие компоненты:

сахароза 62 об.%+глицерин 5 об.% (фиг. 6);

сахароза 50 об.%+глицерин 5 об.% (фиг. 7);

сахароза 40 об.%+декстроза 15 об.%+глицерин 5 об.% (фиг. 8);

ликазин™ 80/55 40 об.%+фруктоза 9 об.%+глицерин 10 об.% (фиг. 9);

ликазин™ 80/55 47 об.%+глицерин 10 об.% (фиг. 10);

сахароза 30 об.%+декстроза 25 об.%+фруктоза 5 об.%+глицерин 5 об.% (фиг. 11).

Ликазин™ включает сочетание мальтитола и сорбитола. Все композиции стабилизаторов нанодисперсии обеспечили значительное уменьшение размеров частиц нанодисперсии, и даже после хранения в течение одного года при комнатной температуре средний размер частиц таких нанодисперсий не претерпел значительных изменений.

В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения, относящихся к нанодисперсии, полученной из самоэмульгирующихся систем, содержание воды в первичной водной дисперсии концентрата нанодисперсии находилось в диапазоне 10-80 об.%. При добавлении в приемлемой степени разведенной первичной дисперсии к стабилизаторам нанодисперсии или при обработке дисперсии с указанными компонентами получали нанодисперсию с более высокой физической стабильностью. Тем не менее, степень разведения основывается на процентном содержании дисперсной фазы в первичной дисперсии и может быть выбрана на основе количества биоактивных веществ в дисперсной фазе и дозы биоактивных веществ в конечном продукте. Повышение стабильности и уменьшение размера частиц могут быть достигнуты за счет

использования широкого диапазона концентраций дисперсной фазы в диапазоне от <1 до 25 об.%. При критической концентрации концентрата нанодисперсии достигается максимальное уменьшение размера частиц при сочетании со стабилизаторами нанодисперсии.

В соответствии с другим неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения нанодисперсия представляет собой нанодисперсию с твердыми липидными наночастицами, содержащую биоактивные вещества в матрице частиц дисперсной фазы, и указанная нанодисперсия была получена с использованием приемлемых липидных компонентов, водорастворимых растворителей и специфичных стабилизаторов нанодисперсии в дисперсионной среде. Наночастицы были получены с помощью метода диффузии растворителей. Витамин D3 (30 мг) и Фосфолипон 90G (600 мг) растворяли в 3 мл этанола. Раствор этанола вводили в воду, или в 40 об.%, или в 60 об.% растворы сахарозы, содержащие 1 об.% полисорбата 80. Результаты приведены в табл. 2.

В соответствии с не ограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения нанодисперсия представляет собой твердую липидно-полимерную нанодисперсию, содержащую биоактивные вещества в частицах липидно-полимерной матрицы, и была получена с использованием приемлемых липидных компонентов, водорастворимых растворителей, поверхностно-активных веществ и специфичных стабилизаторов нанодисперсии в дисперсионной среде. Наночастицы были получены с помощью метода диффузии растворителей. Витамин D3 (30 мг), Фосфолипон 90G (600 мг) и поливинилпирролидон K25 (30 мг) растворяли в 3 мл этанола. Раствор этанола вводили в воду, или в 2 об.% водный раствор полисорбата 80, или в 40 об.% или в 60 об.% растворы сахарозы, содержащие 2 об.% полисорбата 80. Влияние стабилизатора нанодисперсии на размер частиц вышеописанной нанодисперсии очевидно. При увеличении концентрации стабилизатора нанодисперсии (сахароза) размер частиц стабильно уменьшался (табл. 3).

В соответствии с другим неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения нанодисперсия, представляющая собой систему твердых липидных наночастиц, содержащую липофильные активные вещества, такие как витамин А, или витамин D, или витамин Е, или витамин К, или коэнзим Q-10, была получена с использованием фосфолипида в качестве дисперсионной фазы. Фосфолипон G (300 мг) и витамин D3 (60 мг) растворяли в 3 мл этанола. Раствор этанола указанных компонентов медленно вводили либо в воду, либо в 30 об.% или 60 об.% водные растворы сахарозы без каких-либо поверхностно-активных веществ в дисперсионной среде, при этом водную среду постоянно перемешивали. Была проведена оценка размера частиц полученных нанодисперсии. Было обнаружено, что размер частиц уменьшался при повышении концентрации стабилизатора нанодисперсии (табл. 4).

Из указанных выше 4 таблиц очевидно, что стабилизаторы нанодисперсии оказывают значительное влияние на размер частиц в дисперсиях "твердое вещество в жидкости" и "жидкость в жидкости". Следует обратить особое внимание на данные, представленные в табл. 4. В указанных системах отсутствует гидрофильное поверхностно-активное вещество в дисперсионной среде, такое как полисорбат 80 и т.д. Даже в таком случае при добавлении стабилизатора нанодисперсии в значительной степени происходило уменьшение размера частиц.

В дисперсиях "жидкость в жидкости" миграция поверхностно-активного вещества из дисперсной фазы в объемную фазу, по всей видимости, представляет собой механизм, который угнетается с помощью стабилизатора нанодисперсии. Тем не менее, было неожиданно обнаружено, что такой механизм не действует в дисперсиях с твердыми липидными частицами. Даже в этом случае наблюдается значительное уменьшение размера частиц в дисперсиях с твердыми липидными частицами с помощью стабилизатора нанодисперсии, что, в свою очередь, способствует исключительно высокой стабильности таких систем. Таким образом, в настоящем изобретении раскрывается скрытый потенциал стабилизаторов нанодисперсии, которые обеспечивают уменьшение размера частиц и повышают физическую стабильность нанодисперсий с твердыми липидными и твердыми липидно-полимерными наночастицами. Несмотря на то, что ряд таких дисперсий, содержащих активные вещества, описан в имеющихся источниках информации, их применение было ограниченным ввиду недостаточного количества имеющихся способов стабилизации таких систем в течение длительных периодов времени для их коммерческого использования. Добавление стабилизаторов нанодисперсии по изобретению с целью уменьшения размера частиц и повышения долгосрочной стабильности таких дисперсий является простым и экономичным способом получения таких дисперсий. Таким образом, создается основа для коммерческого использования таких дисперсий.

В соответствии с другим неограничивающим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения полимерная нанодисперсия ибупрофена в качестве биоактивного вещества была получена за счет использования сополимера поливинилпирролидона (Пласдон S630) в качестве вспомогательного вещества и фосфатидилхолина (Фосфолипон 90G) в качестве поверхностно-активного вещества. Ибупрофен, Пласдон S630 и поверхностно-активное вещество растворяли в водорастворимых растворителях, таких как этанол. Раствор этанола вводили в 1 об.% водного раствора полисорбата 80 или в 1 об.% раствора полисорбата 80, содержащего 35 об.% сахарозы. Полученную таким образом крупнозернистую дисперсию затем очищали путем полного удаления этанола, используя метод ротационного вакуумного выпаривания. Очищенную нанодисперсию концентрировали до объема, при котором достигалась кон-

центрация сахарозы в размере 70 об.% за счет удаления воды при 40°C с использованием метода ротационного вакуумного выпаривания. Полученная нанодисперсия представляла собой прозрачный продукт, и размер частиц в ней был значительно ниже, чем размер частиц в дисперсии без стабилизатора нанодисперсии. Размер частиц нанодисперсий со стабилизатором нанодисперсии был намного меньше (108 нм и PDI 0,2) по сравнению с системой без стабилизатора нанодисперсии, в которой частицы были в диапазоне микронного размера, при этом распределение частиц по размеру было неудовлетворительным. Полимерная нанодисперсия, содержащая стабилизатор нанодисперсии, сохраняла стабильность в течение более 9 месяцев, в то время как в системе без стабилизатора нанодисперсии осаждение частиц началось в течение двух недель.

Кроме того, в некоторых примерах осуществления настоящего изобретения со стабилизатором нанодисперсии были получены полимерные нанодисперсии ацетоминифена и натрия диклофенака, и было обнаружено, что они обладают высокой стабильностью при меньшем размере частиц.

Большинство из нанодисперсий, описанных в примерах осуществления настоящего изобретения, были подвержены стрессу естественного старения для оценки стабильности нанодисперсий, содержащих стабилизатор нанодисперсии, в реальном режиме времени. Кроме определения размера частиц, были проанализированы другие параметры стабильности, а именно вес/мл, вязкость, значение pH и эффективность включения. Все указанные параметры не изменялись в значительной степени в нанодисперсиях, содержащих стабилизатор нанодисперсии, в течение периода, превышающего 1 год, по сравнению с дисперсиями без стабилизатора нанодисперсии.

Ниже изобретение проиллюстрировано с помощью неограничивающих примеров.

Пример 1 Нанодисперсия из самоэмульгирующихся систем.

Часть А.

Холекальциферол	0,380 г
Бензиловый спирт	2,1 г
Пропиленгликоль	0,87 г
Олеиновая кислота	0,64 г
Tween 80	3,15 г
Полоксамер Р188	0,8 г
Бутилированный гидрокситолуол	0,06 г

Часть В. Стабилизатор нанодисперсии.

Сахароза	500 г
Глицерин	50 г
Очищенная вода (в достаточном количестве)	1000 мл

Часть С. Другие вспомогательные вещества.

Бензоат натрия	2 г
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК)	0,05 г

Способ получения.

В вышеуказанной композиции все ингредиенты части А растворяли путем умеренного нагрева и подвода механической энергии. Однородная смесь всех ингредиентов части А называется концентрат нанодисперсии. 7,92 г концентрата нанодисперсии медленно вводили и диспергировали в 72 мл очищенной воды при ее постоянном перемешивании. Затем полученную таким образом первичную водную дисперсию медленно добавляли к композиции стабилизатора нанодисперсии, содержащей 50 об.% раствора сахарозы и 5 об.% глицерина. На последнем этапе бензоат натрия и ЭДТК растворяли в части очищенной горячей воды и раствор охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли к окончательному составу.

Примеры 2 и 3.

Композиция и способ получения концентрата нанодисперсии и в конечном счете получение первичной нанодисперсии аналогичны композиции и способу, описание которых приведено в примере 1. Первичную нанодисперсию примера 2 и примера 3 добавляли к водным растворам стабилизатора нанодисперсии, при этом проводилось постоянное перемешивание таких растворов с низким сдвигом.

Пример 2. Композиция стабилизатора нанодисперсии:

Ликазин™ 80/55 50 об.%+глицерин 5 об.%.

Пример 3.

Композиция стабилизатора нанодисперсии:

Ликазин™ 80/55 40 об.%+фруктоза 9 об.%+глицерин 10 об.%.

Средний размер частиц первичных нанодисперсий и их размер после добавления к стабилизатору нанодисперсии измеряли методом фотонной корреляционной спектроскопии. (ZetasizerNanoseries ZS90).

Ускоренные испытания стабильности.

Нанодисперсионный продукт, полученный после добавления к стабилизатору нанодисперсии, опи-

сание которого приведено в примерах 1, 2 и 3, был подвергнут воздействию условий ускоренной деградации, описанных в Руководстве Международной конференции по гармонизации. В процессе хранения продукта при указанных условиях брались пробы через приемлемые интервалы времени в течение периода до 6 месяцев. Проводили измерение размера частиц в пробах и регистрировали данные измерений для оценки физической стабильности системы. В исследование также была включена контрольная нанодисперсия без стабилизаторов нанодисперсии. Результаты приведены в табл. 5.

Пример 4.

Используя композицию концентрата нанодисперсии и способ получения, описанный в примере 1, получили первичные нанодисперсии. Определенное количество (8 мл) добавляли в водный раствор различных композиций и концентраций стабилизатора нанодисперсии с целью получения 100 мл конечного продукта нанодисперсии. При проведении исследования предусматривалось проведение оценки потенциала уменьшения размера частиц с помощью различных стабилизаторов нанодисперсии и их концентраций. Результаты приведены на фиг. 1, 2, 3, 4 и 5.

Пример 5. Нанодисперсии с твердыми липидными наночастицами.

Витамин D3	30 мг
Фосфолипон 90 г	600 мг
Этанол	3 мл
Полисорбат 80	1 г

Стабилизатор нанодисперсии.

Сахароза 0 г или 40 г или 60 г

Очищенная вода в достаточном количестве 100 мл

Раствор этанола, содержащий витамин D3 и Фосфолипон 90G, вводили в 0 об.%, или 40 об.%, или 60 об.% растворы сахарозы, содержащие 1 об.% полисорбата 80. Нанодисперсия была получена методом диффузии растворителя. Прозрачная водная дисперсия была подвергнута анализу размера частиц (табл. 2).

Была изучена долгосрочная физическая стабильность нанодисперсии с твердыми липидными наночастицами, содержащая 60 об.% сахарозы в качестве стабилизатора нанодисперсии. При хранении при комнатной температуре изменения размера частиц в указанной системе были ничтожно малы, в то время как в нанодисперсии без стабилизатора нанодисперсии наблюдалось быстрое увеличение размера частиц.

Пример 6. Полимерная нанодисперсия.

Ибупрофен	400 мг
Пласдон S630	950 мг
Фосфатидилхолин	50 мг
Полисорбат 80	1 г
Этанол	4 мл

Стабилизатор нанодисперсии.

Сахароза 70 г

Очищенная вода в достаточном количестве 100 мл

Способ получения.

Ибупрофен, Пласдон S630 (60:40 линейный статистический сополимер N-винил-2-пирролидона и винилацетата) и фосфолипидный эмульгатор (фосфатидилхолин 90G) растворяли в 4 мл этанола. Раствор этанола, содержащий вышеуказанные компоненты, вводили в водный раствор гидрофильного поверхностно-активного вещества (полисорбат 80), содержащий 70 об.% сахарозы в качестве стабилизатора нанодисперсии. Полученную таким образом нанодисперсию далее очищали путем полного удаления этанола методом ротационного вакуумного выпаривания. Полученная нанодисперсия ибупрофена представляла собой прозрачный продукт со средним размером частиц 108 нм PDI 0,26 и обладала долгосрочной стабильностью, превышающей срок в один год. Дисперсия, полученная без стабилизатора нанодисперсии, была крупнозернистой с диапазоном частиц микронного размера и с исключительно неудовлетворительным распределением частиц по размерам, а также не являлась стабильной даже в процессе ее приготовления. Лекарственное средство начало осаждаться из дисперсии, полученной без стабилизатора нанодисперсии.

Пример 7. Твердая полимерно-липидная гибридная нанодисперсионная система.

Витамин D3	30 мг
Фосфатидилхолин	600 мг
Поливинилпирролидон K25	30 мг
Полисорбат 80	2 г
Этанол	3 мл

Стабилизатор нанодисперсии.

Сахароза

0 г или 40 г или 60 г

Очищенная вода в достаточном количестве 100 мл

Способ получения.

Раствор этанола, содержащий витамин D3, Фосфолипон 90G и поливинилпирролидон K<sub>25</sub> вводили в очищенную воду без полисорбата 80, или в 0 об.%, или 40 об.%, или 60 об.% растворы сахарозы, содержащие 2 об.% полисорбата 80. Нанодисперсия была получена методом диффузии растворителя. Прозрачная водная дисперсия была подвергнута анализу размера частиц (табл. 3).

Пример 8. Наноэмульсия.

Докозагексаеновая кислота (DHA)	3 г
Коэнзим Q10	0,5 г
Бутилированный гидрокситолуол (BHT)	0,05 г
Соевое масло	6,5 г
Полисорбат 80	2 г
Бензоат натрия	0,2 г
Сорбат калия	0,1 г

Стабилизатор нанодисперсии.

Сахароза

0 г или 20 г или 40 г или 60 г

Очищенная вода в достаточном количестве 100 мл

Способ получения.

Докозагексаеновую кислоту, коэнзим Q10 и бутилированный гидрокситолуол растворяли в соевом масле. Полисорбат 80 растворяли в воде, содержащей различные концентрации сахарозы (0, 20, 40 и 60 об.%) в качестве стабилизатора нанодисперсии. Масляную фазу, содержащую биоактивные соединения, и водную фазу (дисперсионная среда), содержащую полисорбат 80, со стабилизатором нанодисперсии или без него, смешивали вместе и эмульгировали с использованием крупнодисперсного гомогенизатора. Полученную крупнодисперсную эмульсию (с микронным размером частиц) подвергали гомогенизации под высоким давлением в течение 6 циклов при 12000 фунтов/кв.дюйм. Температуру эмульсии поддерживали при 25°C на протяжении всего процесса обработки с помощью теплообменного устройства. Результаты приведены в табл. 1.

При увеличении концентрации сахарозы внешний вид продукта изменялся от непрозрачного до прозрачного. Средний размер частиц эмульсии при гомогенизации без стабилизатора нанодисперсии составлял 264 нм с PDI 0,11. Включение стабилизатора нанодисперсии при гомогенизации эмульсии под высоким давлением приводило к значительному уменьшению размера частиц полученной эмульсии (табл. 1) при увеличении концентрации стабилизатора нанодисперсии.

Таблица 1. Наноэмульсия, стабилизированная полисорбатом 80, влияние носителя (сахарозы) на размер частиц эмульсионных капель

№	Концентрация носителя (сахароза) в об. %	Размер частиц эмульсионных капель в нм	ППД (показатель полидисперсности)
1	0	264	0,12
2	20	244	0,12
3	40	214	0,13
4	60	199	0,05

Таблица 2. Влияние композиции носителя на размер частиц твердых липидных нанодисперсий

	КОМПОЗИЦИЯ НОСИТЕЛЯ		
	1 % водный полисорбат 80	1% водный полисорбат 80, содержащий 40 об. % сахарозы	1 % водный полисорбат 80, содержащий 60 об. % сахарозы
Размер	477	412	331
ППД	0,23	0,26	0,2

Таблица 3. Влияние композиции носителя на размер частиц твердых липидных полимерных нанодисперсий

	КОМПОЗИЦИЯ НОСИТЕЛЯ			
	Вода	2 об. % водный полисорбат 80	2 об. % водный полисорбат 80, содержащий 40 об. % сахарозы	2 об. % водный полисорбат 80, содержащий 60 об. % сахарозы
Размер	503	399	350	305
ППД	0,45	0,21	0,28	0,24

Таблица 4. Влияние композиции носителя на размер частиц твердых липидных нанодисперсий, стабилизированных Фосфолипидом 90G

	КОМПОЗИЦИЯ НОСИТЕЛЯ		
	Вода	30 об. % раствора сахарозы	60 об. % раствора сахарозы
Размер	323	282	218
ППД	0,4	0,35	0,3

Таблица 5. Ускоренные испытания стабильности нанодисперсий, содержащих оптимизированную концентрацию носителей. Изменение среднего размера частиц в зависимости от времени при различных режимах температуры и влажности в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации. РФ обозначает разделение фаз

Время в месяцах	Носитель: Вода						Носитель: Ликазин™ 80/55 50 об. % + Глицерин 5 об. %						Носитель: Ликазин™ 80/55 40 об. % + Фруктоза 9 об. % + Глицерин 10 об. %						Носитель: Сахароза 50 об. % + Глицерин 5 об. %					
	25°C/60%		30°C/75%		40°C/75%		25°C/60%		30°C/75%		40°C/75%		25°C/60%		30°C/75%		40°C/75%		25°C/60%		30°C/75%		40°C/75%	
	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД	Ср. раз-мер	ППД
0	211	0,2	211	0,2	211	0,2	110	0,2	110	0,2	110	0,2	72	0,2	72	0,2	72	0,2	101	<b>0,1</b>	101	0,1	101	0,1
1	360	0,2	365	0,2	440	0,3	109	0,2	107	0,1	108	0,2	72	0,2	73	0,2	73	0,2	101	<b>0,1</b>	103	0,1	104	0,1
2	430	0,3	442	0,3	510	0,4	107	0,2	107	0,2	103	0,2	72	0,2	71	0,2	74	0,2	102	<b>0,1</b>	102	0,1	104	0,1
3	457	0,3	471	0,4	РФ	РФ	109	0,2	104	0,2	103	0,2	74	0,2	71	0,2	76	0,1	102	<b>0,1</b>	105	0,1	108	0,1
6	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	РФ	101	0,2	102	0,1	108	0,2	73	0,2	75	0,2	72	0,1	103	<b>0,1</b>	103	0,1	110	0,05

Выше настоящее изобретение описано на предпочтительных примерах его осуществления и с использованием его иллюстраций, однако могут быть приведены другие примеры осуществления и внесены изменения в предпочтительные примеры, не выходящие за пределы принципы и существа изобретения. Таким образом, вышеприведенное описание и рисунки рассматриваются как иллюстративные, а не ограничивающие.

Таким образом, объем настоящего изобретения определен прилагаемой формулой изобретения и включает как сочетания, так и подсочетания различных признаков, описанных в настоящем описании выше, а также вносимых в него изменений, которые должны быть очевидны специалистам в данной области техники при ознакомлении с вышеприведенным описанием.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная нанодисперсия с физической стабильностью в течение по меньшей мере одного года при комнатной температуре, включающая водную дисперсионную среду, дисперсную фазу и поверхностно-активное вещество, где водная дисперсионная среда содержит воду и стабилизатор нанодисперсии в минимальной концентрации 30 об.% нанодисперсии, причем дисперсная фаза содержит липофильное и гидрофобное биоактивное соединение, а указанный стабилизатор нанодисперсии присутствует в концентрации от 15 до 70 об.% и состоит из моносахарида, дисахарида, по меньшей мере одного олигосахарида, выбранного из гентианозы, мальтотриозы и рафинозы, полисахарида, по меньшей мере одного гликола, выбранного из пропиленгликоля или полиэтиленгликоля, полиола или их комбинаций.

2. Водная нанодисперсия по п.1, в которой средний размер частиц в дисперсной фазе находится в диапазоне от 10 до 1000 нм.

3. Водная нанодисперсия по п.1, в которой моносахарид представляет собой галактозу, маннозу, ксилозу, глюкозу, декстрозу, фруктозу или их комбинации, дисахарид представляет собой сахарозу, лактозу, трегалозу, мальтозу или их комбинации, полисахарид представляет собой циклодекстрин, хитозан,



декстран, декстрин, натуральную камедь, поллулан или их комбинации, а полиол представляет собой глицерин, миглитол, мальтитол, маннитол, сорбитол, ксилитол или их комбинации.

4. Водная нанодисперсия по п.1, в которой стабилизатор нанодисперсии представляет собой сахарозу и глицерин.

5. Водная нанодисперсия по п.1, в которой стабилизатор нанодисперсии представляет собой мальтитол, сорбитол и фруктозу.

6. Водная нанодисперсия по п.1, в которой стабилизатор нанодисперсии представляет собой сахарозу, декстрозу и глицерин.

7. Водная нанодисперсия по п.1, в которой стабилизатор представляет собой мальтитол, сорбитол и глицерин.

8. Водная нанодисперсия по п.1, в которой стабилизатор нанодисперсии представляет собой декстрозу, фруктозу, сахарозу и глицерин.

9. Водная нанодисперсия по п.1, которая является, по меньшей мере, твердой липидной нанодисперсной системой, или нанозмульсионной системой масло-в-воде, или самоэмульгирующейся системой, или самонанозмульгирующейся системой, полимерной нанодисперсной системой или полимерно-липидной гибридной нанодисперсной системой.

10. Водная нанодисперсия по п.1, в которой концентрация стабилизатора нанодисперсии находится в диапазоне от 25 до 60 об.%.

11. Водная нанодисперсия по п.1, дополнительно содержащая растворитель, загуститель, диспергирующее вещество, подсластитель, консервант, хелатирующий агент, краситель, ароматизатор, антиоксидант или их комбинации.

12. Водная нанодисперсия по п.1, которая представляет собой пероральную композицию нанодисперсии.

13. Водная нанодисперсия по п.1, в которой биоактивное соединение представляет собой, по меньшей мере, холекальциферол или ибупрофен, а стабилизатор нанодисперсии представляет собой сахарозу, глицерин, декстрозу, мальтитол, фруктозу, сорбитол или их комбинации.

14. Способ приготовления водной нанодисперсии по п.1, включающий следующие этапы: смешивание указанной дисперсионной среды, указанной дисперсной фазы и указанного поверхностно-активного вещества и подвод тепловой энергии и/или механической энергии с целью получения самоэмульгирующейся системы, и/или нанозмульсионной системы масло-в-воде, и/или твердой липидной нанодисперсной системы, и/или полимерной нанодисперсной системы, и/или твердой липидно-полимерной гибридной нанодисперсной системы.

15. Способ по п.14, в котором средний размер частиц в дисперсной фазе находится в диапазоне от 10 до 1000 нм.

16. Способ по п.14, в котором моносахарид представляет собой галактозу, маннозу, ксилозу, глюкозу, декстрозу, фруктозу или их комбинации, дисахарид представляет собой сахарозу, лактозу, трегалозу, мальтозу или их комбинации, полисахарид представляет собой хитозан, декстран, декстрин, натуральную камедь, поллулан или их комбинации, а полиол представляет собой глицерин, миглитол, мальтитол, маннитол, сорбитол, ксилитол или их комбинации.

17. Способ по п.14, в котором приготовление самоэмульгирующейся системы включает следующие этапы:

а) смешивание заданного количества биоактивного соединения в дисперсной фазе и заданного количества поверхностно-активного вещества с целью получения концентрата нанодисперсии, причем биоактивное соединение является липофильным и гидрофобным;

б) приготовление нанодисперсии по меньшей мере на одной из следующих стадий:

i) смешиванием заданного количества концентрата нанодисперсии и заданного количества стабилизатора нанодисперсии с последующим добавлением заданного количества водной дисперсионной среды; или

ii) диспергированием заданного количества концентрата нанодисперсии в заданном количестве воды с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением первичной водной нанодисперсии к заданному количеству водного раствора нанодисперсии; или,

iii) диспергированием заданного количества концентрата нанодисперсии в заданном количестве воды с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением первичной водной нанодисперсии к заданному количеству стабилизатора нанодисперсии; или

iv) добавлением заданного количества концентрата нанодисперсии непосредственно к заданному количеству стабилизатора нанодисперсии; или

v) диспергированием заданного количества концентрата нанодисперсии в заданном количестве воды с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим разведением первичной водной нанодисперсии заданным количеством воды и дальнейшим добавлением заданного количества стабилизатора нанодисперсии; или

vi) диспергированием заданного количества концентрата нанодисперсии в заданном количестве воды с целью получения первичной водной нанодисперсии с последующим добавлением заданного коли-

чества водного раствора стабилизатора нанодисперсии в первичную водную нанодисперсию; или

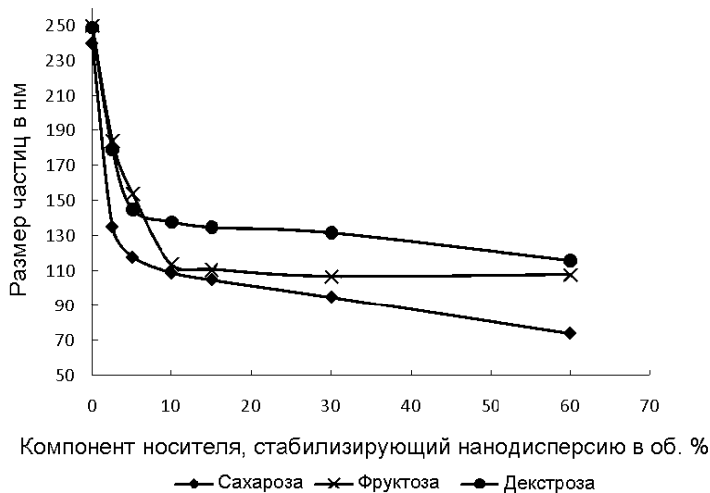
vii) диспергированием заданного количества концентрата нанодисперсии в заданном количестве воды с целью получения первичной водной нанодисперсии, при этом первичную водную нанодисперсию выдерживают в течение заданного периода времени с целью получения межфазного равновесия, с последующим добавлением заданного количества стабилизатора нанодисперсии и/или водного раствора стабилизатора нанодисперсии.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий добавление и диспергирование растворителя, загустителя, диспергирующего вещества, подсластителя, консерванта, хелатирующего агента, красителя, ароматизатора, антиоксиданта или их комбинаций.

19. Способ по п.17, в котором вода в первичной водной нанодисперсии находится в диапазоне от 10 до 80 об.%.

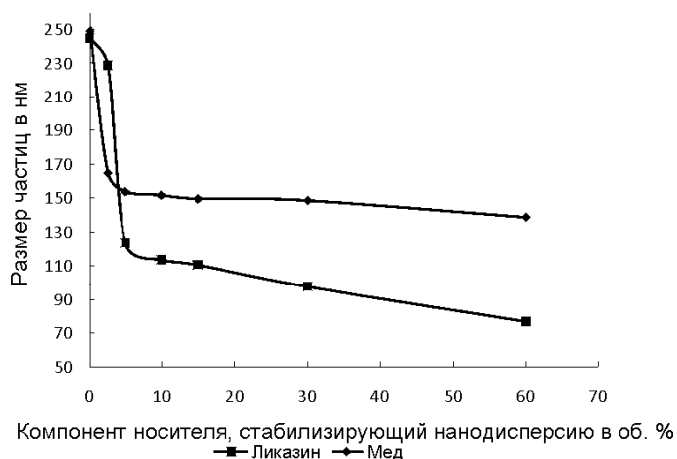
20. Способ по п.17, в котором первичную водную нанодисперсию выдерживают в течение от приблизительно 6 ч до приблизительно 72 ч для достижения межфазного равновесия.

Влияние концентрации моно- и дисахаридных компонентов носителя, стабилизирующих нанодисперсию, на размер частиц нанодисперсий, содержащих витамин D3



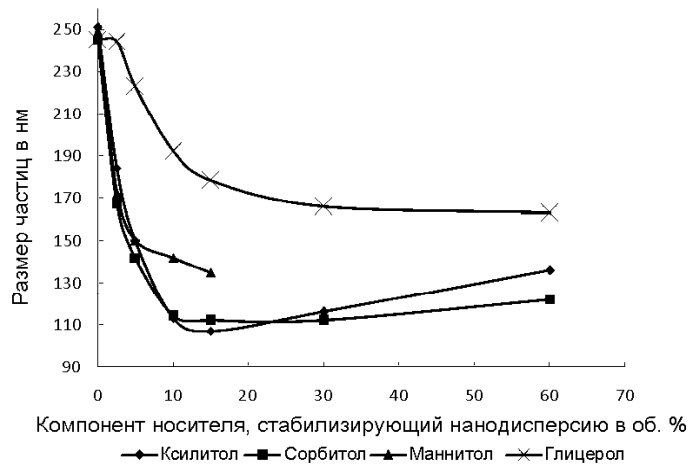
Фиг. 1

Влияние концентрации компонентов носителя (ликазина и натурального меда), стабилизирующих нанодисперсию, на размер частиц нанодисперсий, содержащих витамин D3



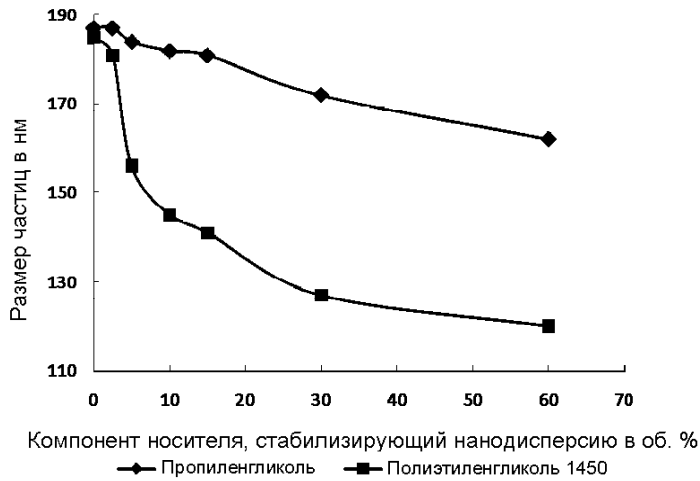
Фиг. 2

Влияние концентрациополиольного компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию, на размер частиц нанодисперсий, содержащих витамин D3



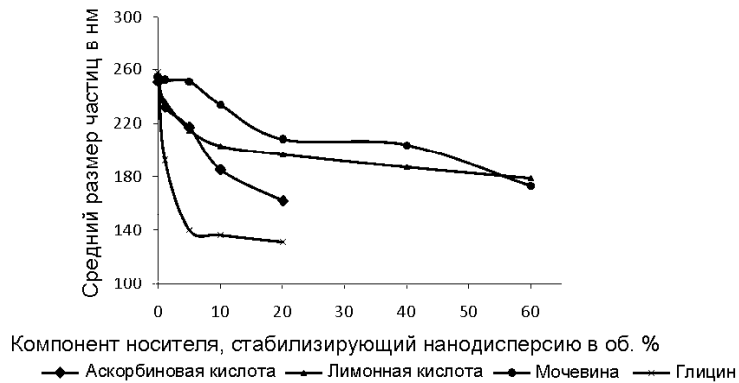
Фиг. 3

Влияние концентрации гликольного компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию, на размер частиц нанодисперсий, содержащих витамин D3



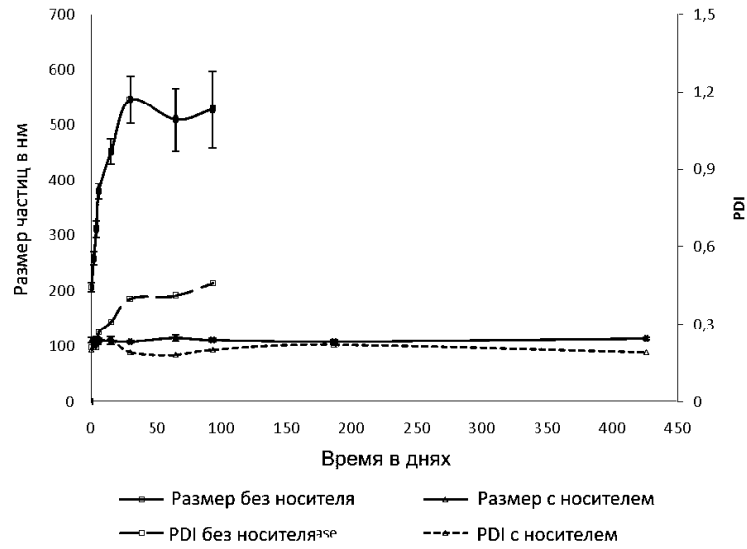
Фиг. 4

Влияние концентрации компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию, на размер нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



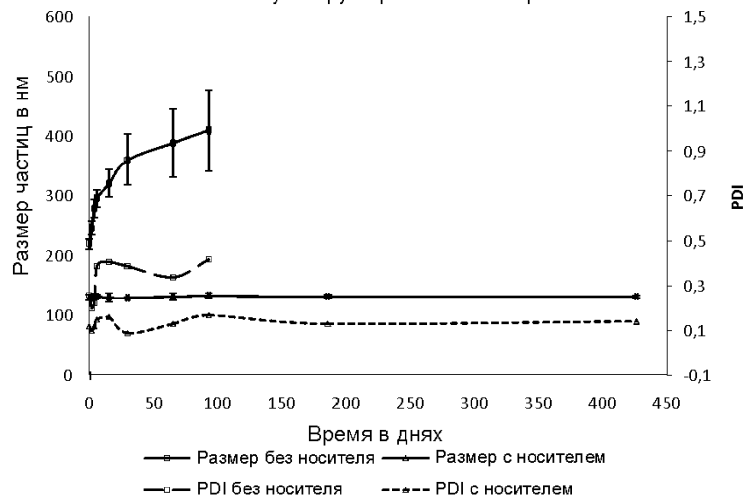
Фиг. 5

Влияние компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию (сахароза 62 об. % + глицерин 5 об. %) на долгосрочную стабильность размера частиц (при 25°C/60% относительной влажности) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



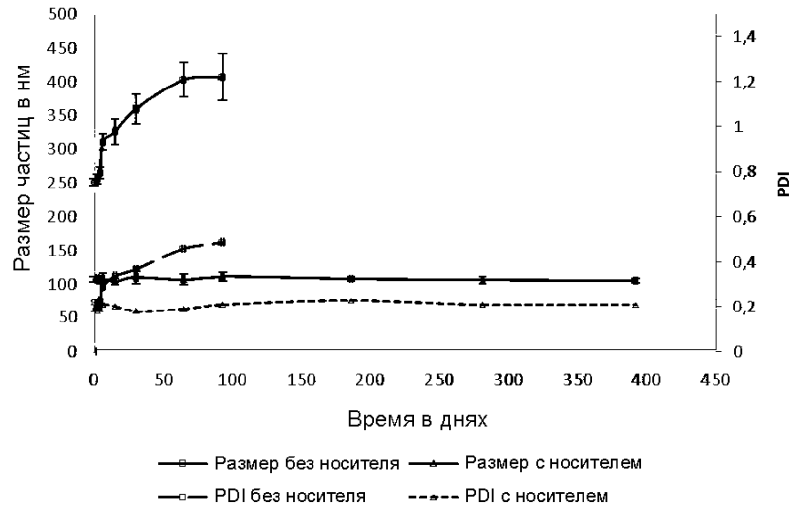
Фиг. 6

Влияние компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию (сахароза 50 об. % + глицерин 5 об. %), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



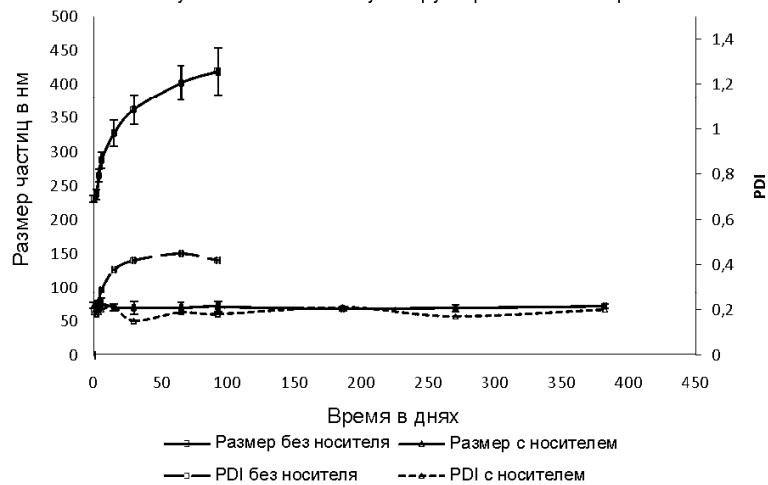
Фиг. 7

Влияние компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию (сахароза 40 об. % + декстроза 15 об. % + глицерин 5 об. %), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



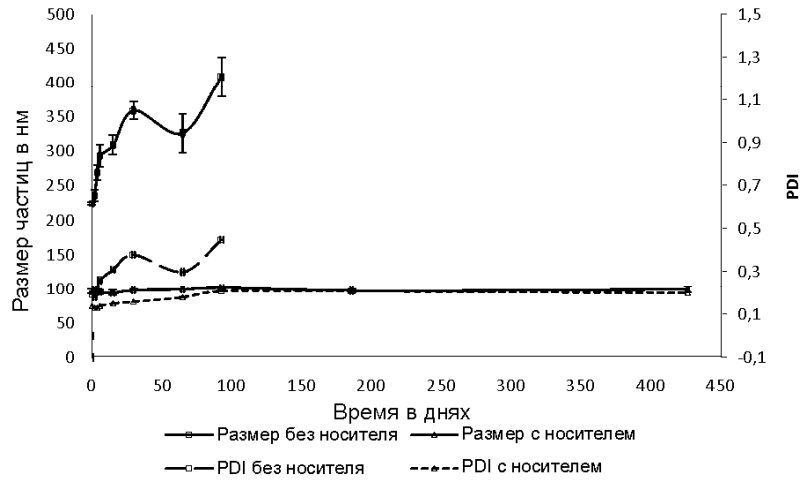
Фиг. 8

Влияние компонентов носителя, стабилизирующих нанодисперсию (ликазин™ 80/55 40 об. % + фруктоза 9 об. % + глицерин 10 об. %) на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



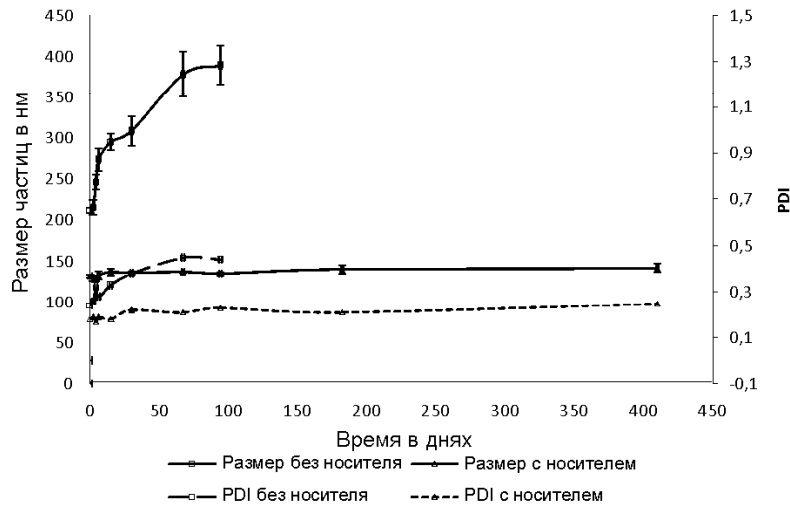
Фиг. 9

Влияние компонента носителя, стабилизирующих нанодисперсию (гликазин™ 80/55 47 об. % + глицерин 10 об. %), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



Фиг. 10

Влияние компонента носителя, стабилизирующего нанодисперсию (сахароза 30 об. % + декстроза 25 об. % + фруктоза 5 об. % + глицерин 5 об. %), на долгосрочную стабильность размера частиц (при комнатной температуре) нанодисперсий, полученных из самоэмульгирующейся композиции



Фиг. 11

