

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192919 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.18

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61M 5/00 (2006.01)

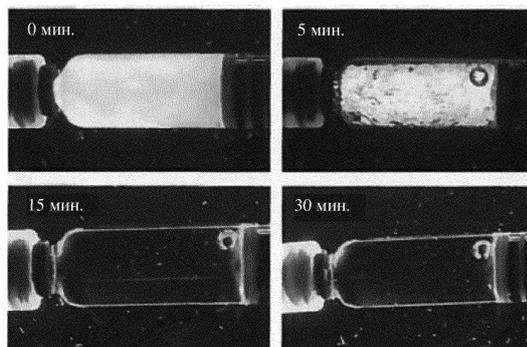
(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ЛИПИДОВ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

(31) 1950645-0
(32) 2019.05.29
(33) SE
(86) PCT/EP2020/065073
(87) WO 2020/240017 2020.12.03
(71) Заявитель:
КАМУРУС АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Тибберг Фредрик, Нистор
Каталин, Йонссон Маркус (SE),
Хеммерлин Дэвид, Клуге Йоханнес,
Викраманаяке Приянга (CH)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение предусматривает стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, который подходит для хранения в холодильной камере.



A1

202192919

202192919

A1

Композиции на основе липидов с контролируемым высвобождением

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям на основе липидов, в частности к тем, которые подходят для применения в составах лекарственных препаратов, и к предварительным составам, содержащим такие композиции на основе липидов. Настоящее изобретение дополнительно относится к применению определенных композиций на основе липидов для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада во время хранения лекарственных препаратов на основе липидов.

Предпосылки изобретения

Многие биоактивные средства, в том числе фармацевтические средства, питательные вещества, витамины и т. д., имеют "функциональное окно". Иными словами, существует диапазон концентраций, в котором эти средства могут обеспечивать некоторый биологический эффект. Если концентрация в соответствующей части тела (например, местно или как подтверждается с помощью концентрации в сыворотке крови) падает ниже определенного уровня, средству нельзя приписать благоприятный эффект. Аналогичным образом, как правило, существует верхний уровень концентрации, выше которого не возникает никаких дополнительных преимуществ за счет увеличения концентрации. В некоторых случаях увеличение концентрации выше определенного уровня приводит к нежелательным или даже опасным эффектам.

Некоторые биоактивные средства имеют длительный биологический период полувыведения и/или широкое функциональное окно, и, таким образом, их можно иногда вводить, поддерживая функциональную биологическую концентрацию в течение значительного периода времени (например, от 6 часов до нескольких дней). В других случаях скорость клиренса является высокой и/или функциональное окно является узким, и, таким образом, для поддержания биологической концентрации в пределах этого окна требуются регулярные (или даже непрерывные) дозы небольшого количества. Это может быть особенно сложно, если желательны или необходимы непероральные пути введения (например, парентеральное введение), поскольку самостоятельное введение может быть затруднено и, таким образом, вызывать неудобства и/или плохое соблюдение режима лечения. В таких случаях было бы выгодно, если бы однократное введение обеспечило

терапевтический уровень концентрации активного средства на протяжении всего периода, в течение которого необходима активность.

Некоторым пациентам, проходящим лечение, как правило, требуется поддержание терапевтической дозы в течение значительного периода и/или постоянное лечение в течение многих месяцев или лет. Таким образом, система депо, обеспечивающая загрузку и контролируемое высвобождение большей дозы в течение более длительного периода, предоставила бы значительное преимущество по сравнению с традиционными системами доставки.

Некоторые из составов по настоящему изобретению образуют неламеллярную жидкокристаллическую фазу после введения. Применение неламеллярных фазовых структур (таких как жидкокристаллические фазы) при доставке биоактивных средств в настоящее время является относительно общепризнанным. Высокоэффективная система депо на основе липидов описана в WO2005/117830. Однако остается круг возможностей для получения депо-составов с улучшенными характеристиками в некоторых отношениях.

В частности, было отмечено, что когда определенные композиции на основе липидов, такие как системы депо на основе липидов, описанные в WO2005/117830, возвращают к комнатной температуре после хранения в условиях холодильной камеры, может оставаться непрозрачный или "мутный" внешний вид. Эта мутность остается даже тогда, когда предварительные составы оставляют уравниваться при комнатной температуре. Мутность нежелательна в инъектируемых лекарственных препаратах и может быть запрещена по нормативным соображениям и/или по соображениям безопасности. Используемый в данном документе термин "мутность" используется для обозначения отсутствия прозрачности раствора. Оно может быть вызвано суспендированием жидкости или твердого вещества в растворе, осаждением, разделением или другой причиной.

Мутность, включая опалесценцию и образование осадков в лекарственном препарате (для повторного растворения которых требуется много времени, или которые остаются нерастворимыми), может означать, что лекарственные препараты труднее вводить субъекту или во многих случаях такое введение будет запрещено. Поскольку некоторые активные средства должны храниться в условиях холодильной камеры, чтобы предотвратить распад этого активного средства, образование этих осадков с длительным

периодом распада и/или мутность могут ограничить выбор активных средств, которые можно на практике вводить как часть таких составов на основе липидов.

Следовательно, существует потребность в обеспечении способа получения составов на основе липидов без мутности, опалесценции и/или осадков, которые были подвергнуты хранению в условиях холодильной камеры и могут безопасно вводиться субъекту.

Авторы настоящего изобретения установили, что составы на основе липидов, имеющие пониженную мутность и/или степень образования осадка после хранения в условиях холодильной камеры, могут быть получены путем получения составов с использованием композиции диацилглицерина высокой чистоты (в промышленном масштабе) в сочетании с определенными стеклянными шприцами, внутренняя поверхность которых находится в контакте с составами на основе липидов и не содержит силиконового масла или даже предварительно нанесенного смазывающего вещества. При получении составов на основе липидов, содержащих композицию на основе диацилглицерина высокой чистоты, например глицериндиолеата, и заполнении стеклянных шприцев, не содержащих силиконового масла, образование осадков и опалесценция/мутность после хранения в условиях холодильной камеры и последующего уравнивания при комнатной температуре неожиданно снижается, в то время как инъектируемость сохраняется.

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, отличающийся тем, что по меньшей мере внутренняя поверхность стеклянного шприца или стеклянного картриджа находится в контакте с предварительным составом на основе липидов, и указанная внутренняя поверхность не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона, и при этом предварительный состав на основе липидов содержит

- a) 20–80 вес. % диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0;
- b) 20–80 вес. % фосфолипида;
- c) 1–30 вес. % растворителя;

d) биоактивное средство;

где а) и b) составляют по меньшей мере 94 вес. % от общего содержания липидов в предварительном составе на основе липидов, а предварительный состав на основе липидов представляет собой прозрачную жидкость, имеющую вязкость менее 1000 мПа с при 20°C, и по сути не содержит видимых осадков, определяемых в соответствии со статьей <790> USP, после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца при температуре, которая меньше или равняется 10°C, например 0°C–10°C, например 2°C–8°C, и последующего уравнивания при комнатной температуре в течение периода, составляющего по меньшей мере один час.

В одном аспекте стеклянный шприц или стеклянный картридж содержит предварительный состав на основе липидов, отличающийся тем, что предварительный состав содержит или состоит из не более чем (NMT) 6000 частиц (осадок и/или мутность), размер которых больше или равняется 10 мкм, и/или NMT 600 частиц (осадок и/или мутность), размер которых больше или равняется 25 мкм, как определено в соответствии со статьей <788> USP.

С точки зрения второго аспекта настоящее изобретение предусматривает способ введения предварительного состава на основе липидов, закачанного в стеклянный шприц или стеклянный картридж, в соответствии с прилагаемыми пунктами формулы изобретения и описанными в данном документе вариантами осуществления и аспектами, пациенту, нуждающемуся в этом, отличающийся тем, что стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав, выдерживают при температуре, которая меньше или равняется 10°C, например 0°C–10°C, например, 2°C–8°C, перед введением, и обеспечивают уравнивание при комнатной температуре перед введением.

С точки зрения третьего аспекта настоящее изобретение предусматривает применение композиции на основе диацилглицерина, имеющей жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0, для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем указанную композицию на основе диацилглицерина и по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель.

С точки зрения четвертого аспекта настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения или уменьшения образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем

(i) композицию на основе диацилглицерина и

(ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель;

при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев; при этом указанный способ включает формирование указанного предварительного состава с использованием композиции на основе диацилглицерина в соответствии с первым аспектом. Примером четвертого аспекта является способ предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе на основе липидов, содержащем

a) (i) 20–80 вес. % диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0;

b) 20–80 вес. % фосфолипида;

c) 1–30 вес. % растворителя;

d) биоактивное средство;

при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев.

С точки зрения пятого аспекта настоящее изобретение предусматривает предварительно заполненный стеклянный шприц или стеклянный картридж в соответствии с первым аспектом, предварительно заполненный композицией на основе липидов, который предусматривает цилиндр, имеющий внутреннюю поверхность, отличающийся тем, что часть внутренней поверхности цилиндра, находящаяся в постоянном контакте с композицией на основе липидов, по сути не содержит никакой предварительно нанесенного смазывающего вещества (т. е. не содержит силиконового масла и любого другого предварительно нанесенного смазывающего вещества), где под фразой "по существу не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества"

следует понимать, что во время изготовления или после изготовления шприца смазывающее вещество не добавляют, т. е. внутренняя поверхность по сути не содержит смазывающего вещества, например силиконового масла, перед заполнением указанного шприца композицией на основе липидов, раскрытой в данном документе. Примерами подходящих шприцев являются коммерчески доступные шприцы, например, продаваемые Gerresheimer, Schott и BD (**Becton, Dickinson and Company**), например, стеклянные шприцы объемом 1 мл, **при условии, что внутренняя поверхность не содержит силиконового масла или не содержит смазывающего вещества.**

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ введения предварительного состава в соответствии с настоящим изобретением, содержащегося в шприце, который не содержит силиконового масла, пациенту, нуждающемуся в этом, отличающийся тем, что шприц, содержащий предварительный состав, выдерживают при пониженной температуре (например, от 2°C до 8°C) в течение около 1 ч. перед введением (например, в течение не более 24 месяцев перед введением) и обеспечивают уравнивание при комнатной температуре (15–25°C, например при 25°C) в течение около 1 часа перед введением.

Предварительный состав должен представлять собой прозрачную жидкость, например, в которой не наблюдают видимого помутнения (мутности), во время введения. Мутность может быть обнаружена путем визуального осмотра в соответствии со статьей <790> USP.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает шприц в соответствии с первым аспектом, отличающийся тем, что предварительный состав стабилен в течение по меньшей мере шести месяцев, например, по меньшей мере 12 месяцев, например, по меньшей мере 18 месяцев при хранении при 2–8°C.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает шприц в соответствии с первым аспектом, отличающийся тем, что шприц снабжен стопором; примерами являются коммерчески доступные стопоры BD или West, подходящие для описанных в данном документе шприцев, таких как стеклянные шприцы объемом 1 мл. Дополнительный аспект и варианты осуществления приведены в прилагаемых пунктах формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

Фигура 1. Фотографии, снятые в поляризованном свете, предварительно заполненного шприца в соответствии с настоящим изобретением, хранившегося при 5°C в течение 14 месяцев, сделанные через 0, 5, 15 и 30 минут после извлечения из климатической камеры.

На фигуре 2а и 2b показаны графики зависимости времени инъекции от силы трения скольжения для составов различной вязкости, инъецируемых через иглы с тонкими стенками 22G и иглы с ультратонкими стенками 23G, соответственно.

На фигуре 3 показана корреляция между расчетной силой трения скольжения и силой отрыва.

Фигуре 4 и 5. Фотографии предварительно заполненных стеклянных шприцев согласно примеру 2.

Описание

Настоящее изобретение предусматривает композицию на основе диацилглицерина высокой чистоты. Используемый в данном документе термин "композиция на основе диацилглицерина высокой чистоты" следует понимать как композицию или состав, содержащий по меньшей мере 97,0 вес. % диацилглицерина, имеющего два жирнокислотных остатка, каждый из которых имеет 16-20 атомов углерода и одну или две углерод-углеродные двойные связи, например имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0.

Все % указаны по всему данному документу по весу, если не указано иное. Процент (%) по весу может быть представлен в сокращенном виде, например, как вес. %. Кроме того, указанный % по весу представляет собой % от всей композиции или состава, включая все компоненты, указанные в данном документе, если не указано иное. Если процентное содержание по весу дано по отношению к соли соединения активного средства, то процентное содержание по весу относится к количеству (или эквивалентному количеству) свободного основания, если не указано иное. В определенных примерах приведено значение вес. % указанной соли, но оно указано там, где это необходимо, и может быть легко преобразовано в соответствующий вес свободного основания.

Если композиция или состав указаны в данном документе как "состоящие по сути из" определенных компонентов, то указанные компоненты обеспечивают основополагающую природу этого состава, например, когда указанные компоненты составляют по меньшей мере 95%, предпочтительно по меньшей мере 98% от состава. Это в равной степени применимо к любому компоненту или составной части, которая может быть образована более чем из одного материала. Аналогичным образом, если в данном документе представлены формулировки "приблизительно", "около", "примерно" или аналогичные формулировки, это указывает на то, что указанное количество является основным вариантом осуществления, но что фактическое количество не должно существенно отличаться от указанного количества, определенного специалистом в данной области. Как правило, оно будет составлять $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ или $\pm 1\%$ от указанного значения, если это не противоречит контексту.

Если в данном документе представлена формулировка "содержит или состоит из" средства или компонента, "выбранного из группы, состоящей из", в частности, со ссылкой на формулу изобретения, то эта формулировка используется для обозначения двух вариантов осуществления; открытая группа для варианта осуществления "содержит" и закрытая группа для варианта осуществления "состоит из". В последнем случае перечень средств и компонентов следует считать закрытым и может считаться заканчивающимся на "и" заключительным примером списка. Таким образом, формулировка может быть прочитана как "выбранный из группы, состоящей из... и...".

Всякий раз, когда термины "включающий" или "содержащий" используются в аспектах, вариантах осуществления, формуле изобретения и т. д. настоящего изобретения, такие термины следует понимать как термины, охватывающие аспекты, варианты осуществления и формулу изобретения, где указанные термины заменены на термины "состоящий по сути из" или "состоящий из". Конкретным примером является каждый случай использования термина "стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов", при котором также считаются явно подразумеваемыми следующие термины: "стеклянный шприц или стеклянный картридж, состоящий по сути из предварительного состава на основе липидов", а также "стеклянный шприц или стеклянный картридж, состоящий из предварительного состава на основе липидов".

Если в данном документе указано какое-либо активное средство (например, лекарственное средство или API), то данное также является раскрытием активного средства в форме любой фармацевтически приемлемой соли, если это не противоречит контексту. Подходящие фармацевтические соли хорошо известны из уровня техники и подходящие примеры для всех вариантов осуществления описаны в данном документе. Соли, такие как галогенид (особенно хлорид), ацетат, памоат и т. д., являются примерами подходящих солей фрагментов оснований. Соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аминов или алкиламинов являются примерами подходящих солей кислотных фрагментов.

Термин "состав-предшественник" или предварительный состав применяется в данном документе для обозначения состава лекарственного препарата, который может быть введен для получения "депо-состава" с контролируемым высвобождением в организме субъекта. Предварительные составы необязательно могут состоять по сути только из компонентов, указанных в данном документе (в том числе, при необходимости, дополнительных необязательных компонентов, указанных в данном документе ниже и в прилагаемой формуле изобретения), и в одном аспекте полностью состоят из таких компонентов.

В одном варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина по любому соответствующему аспекту содержит по меньшей мере 97,5 вес. %, например по меньшей мере 98,0 вес. %, например по меньшей мере 98,5 вес. %, диацилглицерина, имеющего два жирнокислотных остатка, каждый из которых независимо имеет 16-20 атомов углерода и одну или две углерод-углеродные двойные связи. В одном варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина состоит по сути из диацилглицеринов, имеющих два жирнокислотных остатка, каждый из которых независимо имеет 16-20 атомов углерода и одну или две углерод-углеродные двойные связи, например, из глицериндиолеата, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0.

Хотя композиции на основе диацилглицерина известны в уровне техники, композиции на основе диацилглицерина, имеющие такую же высокую чистоту, как композиции на основе диацилглицерина по настоящему изобретению, ранее не применялись в производстве

фармацевтических продуктов, например предварительных составов на основе липидов, таких как описанные в данном документе, и не применялись в сочетании со стеклянным шприцем или стеклянным картриджем, не содержащим предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона (например, силиконового масла).

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что когда состав на основе липидов получают с использованием композиции на основе диацилглицерина высокой чистоты по настоящему изобретению вместо традиционных композиций на основе диацилглицерина (более низкой чистоты), известных в уровне техники, то мутность, наблюдаемая после оттаивания указанной композиции на основе липидов после ее хранения в условиях холодильной камеры снижается или устраняется (например, определяется путем визуального осмотра в соответствии со статьей <790> USP). Авторы настоящего изобретения также разработали способ, с помощью которого могут быть синтезированы диацилглицерины высокой чистоты.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считают, что присутствие насыщенных примесей в композиции на основе липидов является ответственным за мутность, наблюдаемую, когда состав, включающий эту композицию, хранят в условиях холодильной камеры, а затем уравнивают при комнатной температуре. Количество насыщенных примесей в составе может быть уменьшено, и, следовательно, количество нерастворимых осадков с длительным периодом распада, образующихся при хранении в холодильной камере и последующем оттаивании, также может быть уменьшено путем получения состава с использованием композиции на основе диацилглицерина, имеющей высокую чистоту.

Таким образом, в одном варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина содержит менее 3 вес. % насыщенных жирнокислотных остатков. В другом варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина содержит менее 2 вес. %, например менее 1 вес. %, насыщенных жирнокислотных остатков. Количество насыщенных жирнокислотных остатков в композиции на основе диацилглицерина можно измерить любыми способами, известными из уровня техники, такими как газовая хроматография (GC). В частности, подходящий способ можно найти в способе C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0.

Каждый из жирнокислотных остатков необходимых диацилглицеринов независимо имеет 16-20 атомов углерода. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков диацилглицерина независимо имеет 16-20 атомов углерода. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков независимо имеет 16 или 18 атомов углерода. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков имеет 16 атомов углерода или каждый имеет 18 атомов углерода. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков имеет 18 атомов углерода.

Каждый из жирнокислотных остатков необходимых диацилглицеринов независимо имеет одну или две углерод-углеродные двойные связи. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков диацилглицерина имеет 1 углерод-углеродную двойную связь или каждый имеет 2 углерод-углеродные двойные связи. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков имеет 1 углерод-углеродную двойную связь.

В одном варианте осуществления жирнокислотные остатки диацилглицеринов независимо представляют собой остатки олеиновой кислоты (C18:1) или остатки линолевой кислоты (C18:2). Обозначение "CX:Z" указывает на углеводородную цепь, имеющую X атомов углерода и Z ненасыщенностей (особенно двойные связи). В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков представляет собой остаток олеиновой кислоты или каждый представляет собой остаток линолевой кислоты. В одном варианте осуществления каждый из жирнокислотных остатков представляет собой остаток олеиновой кислоты, т. е. диацилглицерин представляет собой глицериндиолеат. Во всех аспектах данного документа ключевым вариантом осуществления является то, что диацилглицерин, упоминаемый в данном документе, может представлять собой глицериндиолеат, глицериндилинолеат или их смеси. В одном варианте осуществления диацилглицерин, упоминаемый в данном документе во всех аспектах, может представлять собой глицериндиолеат.

В одном варианте осуществления диацилглицерин, имеющий два жирнокислотных остатка, каждый из которых имеет 16-20 атомов углерода и одну или две углерод-углеродные двойные связи, представляет собой смесь изомеров 1,2-диацилглицерина и 1,3-диацилглицерина. В одном варианте осуществления изомерное соотношение 1,2-диацилглицерина и 1,3-диацилглицерина составляет от 5:1 до 1:5, например от 4:1 до 1:4, например от 1:1,5 до 1:3,5 (например, от 1:2 до 1:3).

В одном варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина содержит не более 2 вес. %, например не более 1,5 вес. %, например не более 1 вес. %, например не более 0,5 вес. %, моноацилглицерина. В одном варианте осуществления композиция на основе диацилглицерина содержит не более 2,5 вес. %, например не более 2 вес. %, например не более 1,5 вес. %, триацилглицерина.

Предварительные составы

В одном аспекте настоящее изобретение относится к составам-предшественникам (также называемым "предварительные составы"), содержащим i) композицию на основе диацилглицерина, имеющую жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0, и ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель. Композиция на основе диацилглицерина, представляющая собой компонент i), может представлять собой описанную в данном документе композицию на основе диацилглицерина.

Используемые в данном документе термины "состав" или "предварительный состав" относятся к смеси компонентов (i) и (ii) и необязательно других компонентов, при этом предварительный состав, как правило, имеет низкую вязкость. Термин "предварительный состав" указывает на то, что состав образует или способен образовывать по меньшей мере одну неламеллярную (в частности жидкокристаллическую) фазовую структуру при контакте с избытком водной жидкости.

Термин "депо" относится к композиции, которая образуется при воздействии избытка водной жидкости на предварительный состав, например при парентеральном введении. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считают, что это изменение обусловлено по меньшей мере частично заменой растворителя (ii) на водную жидкость и/или добавлением водной жидкости к липидной структуре. Депо, как правило, имеет гораздо более высокую вязкость, чем соответствующий предварительный состав, и обеспечивает постепенное высвобождение любого активного средства, содержащегося в депо.

В одном варианте осуществления предварительные составы по настоящему изобретению образуют неламеллярную фазу (например, неламеллярную жидкокристаллическую фазу)

после введения. Применение неламеллярных фазовых структур (таких как жидкокристаллические фазы) при доставке биоактивных средств в настоящее время является относительно общепризнанным. Эффективная система депо на основе липидов описана в WO2005/117830 (который включен в данный документ посредством ссылки). Для описания наиболее благоприятных фазовых структур таких составов внимание обращено на обсуждение в WO2005/117830 и, в частности, на его страницу 29. Предпочтительно предварительный состав в соответствии с настоящим изобретением имеет структуру молекулярного раствора или фазовую структуру L₂ перед введением.

Предварительные составы по настоящему изобретению образуют или способны образовывать по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру при контакте с избытком водной жидкости. В данном документе термин "избыток водной жидкости" следует понимать как объем водной жидкости по меньшей мере в 10 раз больший, чем объем предварительного состава (например, в 10–1000 раз).

В одном варианте осуществления, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, предварительные составы в соответствии с настоящим изобретением имеют структуру молекулярного раствора или фазовую структуру L₂ (перед введением). Предварительный состав образует неламеллярную (например, жидкокристаллическую) фазу после введения. Такое фазовое превращение, как правило, обусловлено абсорбцией водной жидкости из физиологической среды, как указано в данном документе. Хотя ранее в WO2012/160213 было установлено, что тщательно контролируемое количество воды может переноситься при условии, что присутствует моноспиртовой растворитель, следует понимать, что при введении предварительный состав подвергается воздействию большого количества водной жидкости *in vivo*, что приводит к образованию неламеллярной фазы. Как правило, предварительный состав будет образовывать неламеллярную фазу при контакте по меньшей мере с эквивалентным количеством водной жидкости.

Вязкость предварительных составов по настоящему изобретению можно контролировать с помощью их составов, но, как правило, она будет в пределах диапазона, который может быть эффективно доставлен шприцем или автоинжектором в течение приемлемого периода времени (например, в течение менее 30 секунд). Подходящие значения вязкости могут составлять от 10 до 1000 мПа с при 25°C, например от 100 до 800 мПа с или от 200

до 600 мПа с при 25°C. Подходящими могут быть значения вязкости от 300 до 500 мПа с при 25°C.

Компонент (i): композиция на основе диацилглицерина

Предварительные составы по настоящему изобретению содержат композицию на основе диацилглицерина, имеющую жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой С, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0. В одном варианте осуществления эта композиция на основе диацилглицерина представляет собой единственный диацилглицерин, присутствующий в предварительном составе, т. е. предварительный состав по сути не содержит диацилглицерина, отличного от композиции на основе диацилглицерина, имеющей жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой С, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0.

Принципиальное различие между предварительными составами по настоящему изобретению и составами, известными в уровне техники, состоит в том, что предварительные составы по настоящему изобретению содержат композицию на основе диацилглицерина высокой чистоты, как определено в данном документе. Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что когда предварительный состав получают с использованием композиции на основе диацилглицерина высокой чистоты по настоящему изобретению, необязательно в сочетании со шприцем, внутренняя поверхность которого не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества, степень образования осадков с длительным периодом распада в композиции после хранения в условиях холодильной камеры, например при 2-8°C, уменьшается и может быть предотвращено, например, при хранении в течение одного месяца или дольше.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считают, что образование осадков с длительным периодом распада в составах в уровне техники после хранения в условиях холодильной камеры обусловлено присутствием насыщенных примесей в компоненте, представляющем собой липид. Применение композиции на основе диацилглицерина высокой чистоты по настоящему изобретению снижает уровень насыщенных примесей в составе и, следовательно, предотвращает или уменьшает степень образование указанных осадков с длительным периодом распада.

Компонент (ii): биосовместимый органический растворитель

Компонент (ii) предварительного состава по настоящему изобретению представляет собой по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель. Компонент (ii) может представлять собой отдельный растворитель или смесь двух или более растворителей. Поскольку предварительные составы образуют или способны образовывать депо-композицию после введения (например, *in vivo*), то при приведении в контакт с избытком водной жидкости, необходимо, чтобы этот(эти) растворитель(растворители) характеризовался(характеризовались) переносимостью для субъекта и способностью смешиваться с водной жидкостью и/или диффундировать или выделяться из предварительного состава в водную жидкость. Таким образом, растворители, имеющие по меньшей мере умеренную растворимость в воде, являются предпочтительными. Как будет описано ниже, компонент ii) может включать полярный соразтворитель, например пропиленгликоль.

Используемый в данном документе термин "биосовместимый органический растворитель" следует понимать как растворитель, который безопасен для использования у субъекта-млекопитающего (например, человека). Как правило, биосовместимый органический растворитель будет иметь значение LD50 (рассчитанное при пероральном введении крысам) более 700 мг/кг, например более 1000 мг/кг, в частности более 1500 мг/кг. Данные по значениям LD50 для обычно используемых растворителей общедоступны в MSDS-листах.

В одном варианте осуществления компонент ii) предусматривает или состоит из по меньшей мере одного растворителя, выбранного из группы, состоящей из спиртов, аминов, амидов и сложных эфиров. Предпочтительно компонент ii) предусматривает по меньшей мере один моноспиртовой растворитель. Наиболее предпочтительно компонент ii) предусматривает этанол, пропанол, изопропанол или их смеси. Особенно предпочтительно, чтобы компонент ii) предусматривал этанол или состоял из него. Компонент ii) может предусматривать или состоять из моноспиртового растворителя, предпочтительно этанола, и полярного соразтворителя. Подходят смеси, содержащие этанол и пропиленгликоль или состоящие из них. В одном варианте осуществления биосовместимый органический растворитель представляет собой биосовместимый кислородосодержащий органический растворитель.

Примерами растворителей являются этанол, пропиленгликоль (PG), вода для инъекций (WFI), бензиловый спирт, диметилсульфоксид (DMSO), N-метил-2-пирролидон (NMP) и их смеси. В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, растворитель представляет собой этанол, пропиленгликоль (PG), диметилсульфоксид (DMSO), N-метил-2-пирролидон (NMP) и их смеси.

Компонент (ii) может предусматривать два или более компонентов из перечня приведенных выше растворителей, в частности моноспиртовой растворитель и растворитель, выбранный из амидов, сульфоксидов или двухспиртовых растворителей. Любой(любые) растворитель(растворители), который(которые) не является(являются) моноспиртовым растворителем, может(могут) упоминаться в данном документе как соразтворитель. Если присутствуют два или более растворителя, подходящие комбинации включают этанол и амид (например, этанол и N-метилпирролидон (NMP)), этанол и сульфоксид (например, этанол и диметилсульфоксид (DMSO)) или этанол и двух- или полиспиртовой растворитель (например, этанол и пропиленгликоль (PG)). Этанол и PG составляют один вариант осуществления.

Подходящей комбинацией растворителей является этанол и PG, в частности, когда соотношение этанола и PG составляет от 1:5 до 20:1, например от 1:1 до 10:1, например от 1,5:1 до 8:1, например от 2:1 до 5:1 (например, около 3:1, такое соотношение как от 2,8:1 до 3,2:1). В одном варианте осуществления компонент (ii) может представлять собой биосовместимый кислородосодержащий растворитель, такой как растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, NMP, пропиленгликоля, бензинового спирта, DMSO, диметилформамида, диметилацетамида и их смесей. Компонент (ii) может предусматривать или состоять из этанола, или может предусматривать или состоять по сути из смеси этанола и PG. В одном варианте осуществления компонент (ii) предусматривает или состоит по сути из пропиленгликоля.

Количество компонента (ii) в предварительном составе будет оказывать значительное влияние на некоторые характеристики. В частности, вязкость и скорость (и продолжительность) высвобождения будут значительно меняться в зависимости от уровня растворителя. Таким образом, количество растворителя будет по меньшей мере достаточным для обеспечения низковязкой смеси, но дополнительно будет определяться так, чтобы обеспечить необходимую скорость высвобождения. Оно может быть определено обычными способами в рамках приведенных ниже примеров. Как правило,

уровень от 1% до 30%, в частности от 2% до 25%, растворителя обеспечит подходящие свойства высвобождения и вязкости. Предпочтительно он будет составлять от 2% до 20%, предпочтительно от 5% до 15%, и количество около 10% (например, $10 \pm 3\%$) будет высокоэффективным. Эти уровни включают любой соразтворитель, присутствующий в качестве части компонента (ii), который упомянут выше.

Как указано выше, количество компонента (ii) в предварительных составах по настоящему изобретению будет по меньшей мере достаточным для обеспечения низковязкой смеси (например, молекулярного раствора) компонентов (i) и (ii) и будет легко определяться для любой конкретной комбинации компонентов посредством стандартных способов.

Фазовое поведение любых предварительных составов, композиций или смесей может быть проанализировано с помощью таких методик, как визуальное наблюдение в сочетании с микроскопией в поляризованном свете, методиками рассеяния рентгеновского излучения и дифракции, ядерного магнитного резонанса и криотрансмиссионной электронной микроскопии (крио-ТЕМ) для поиска растворов, фазы L_2 или L_3 , или жидкокристаллических фаз, или, как в случае с криоТЕМ, диспергированных фрагментов таких фаз. Вязкость может быть измерена непосредственно с помощью стандартных средств. Как описано в данном документе, подходящей практической вязкостью является та, при которой содержимое может быть эффективно введено с помощью шприца и, в частности, стерилизовано фильтрованием. Ее будет легко оценить, как указано в данном документе.

Предпочтительно, чтобы компонент (ii) в небольшом количестве или совсем не содержал галогензамещенных углеводов, поскольку они обычно имеют более низкую биосовместимость.

В контексте данного документа компонент (ii) может представлять собой отдельный растворитель или смесь подходящих растворителей, но, как правило, будет иметь низкую вязкость. Это важно, потому что одним из ключевых аспектов настоящего изобретения является то, что оно предусматривает предварительные составы, имеющие низкую вязкость, и основная роль подходящего растворителя заключается в снижении этой вязкости. Такое уменьшение будет комбинацией влияния более низкой вязкости растворителя и влияния молекулярных взаимодействий между растворителем и композицией на основе липидов. Одно наблюдение авторов настоящего изобретения

заключается в том, что кислородосодержащие растворители с низкой вязкостью, описанные в данном документе, имеют весьма выгодные и неожиданные молекулярные взаимодействия с липидными частями композиции, с обеспечением тем самым нелинейного снижения вязкости при добавлении небольшого объема растворителя.

Вязкость "низковязкого" растворителя (отдельного растворителя или смеси), представляющего собой компонент (ii), как правило, не должна составлять более 18 мПа с при 20°C. Она предпочтительно составляет не более 15 мПа с, более предпочтительно не более 10 мПа с и наиболее предпочтительно не более 7 мПа с при 20°C.

В WO2012/160213 описано, что добавление полярного растворителя в дополнение к моноспиртовому растворителю дает многочисленные преимущества, включая пониженную вязкость и пониженный эффект "взрыва" в профиле высвобождения активного средства. В дополнение к предпочтительным аспектам, описанным ранее для компонента ii), в одном особенно предпочтительном варианте осуществления компонент ii) предусматривает моноспиртовой растворитель и полярный соразтворитель.

Используемый в данном документе термин "полярный соразтворитель" определяет растворитель, имеющий диэлектрическую проницаемость (dielectric constant), которая составляет по меньшей мере 28 при 25°C, более предпочтительно по меньшей мере 30 при 25°C, но не являющийся водой или какой-либо водной жидкостью. Особенно подходящие примеры включают пропиленгликоль (dielectric constant ~32) и N-метил-2-пирролидон (NMP, dielectric constant ~32).

Предпочтительные уровни компонента ii), перечисленные в данном документе, в равной степени применимы к смесям моноспиртового растворителя и полярного соразтворителя, если контекст не предусматривает иное.

Типичные соразтворители будут иметь сравнительно высокую диэлектрическую проницаемость, соответствующую их высокой полярности. Таким образом, подходящие соразтворители, как правило, имеют диэлектрическую проницаемость, которая составляет по меньшей мере 28 при 25°C, более предпочтительно по меньшей мере 30 при 25°C.

Особенно подходящие примеры включают воду (~80), пропиленгликоль (~32), диметилсульфоксид (~47) и N-метил-2-пирролидон (NMP, ~32). Пропиленгликоль является особенно полезным в сочетании с некоторыми активными средствами.

В особенно предпочтительном варианте осуществления компонент ii) предусматривает, состоит по сути из или состоит из смеси моноспиртового растворителя и полярного

соразворителя. Полярный соразворитель в одном варианте осуществления может представлять собой двухспиртовой С3-С6-органический растворитель, т. е. С3-С6-органический растворитель, содержащий две гидроксигруппы. Двухспиртовой растворитель предпочтительно представляет собой пропиленгликоль. Если присутствует, полярный соразворитель включают на уровне от 2 до 12 вес. % от предварительного состава, например от 3 до 10 вес. %, в частности от 4 до 9 вес. %. Этот уровень считается частью диапазонов, перечисленных выше для компонента ii). Наиболее предпочтительно компонент ii) предусматривает, состоит по сути из или состоит из смеси этанола и пропиленгликоля (PG).

Если присутствуют как органический моноспиртовой растворитель, так и полярный соразворитель, например этанол и PG, то соотношение моноспиртового растворителя и полярного соразворителя предпочтительно находится в диапазоне от 20:80 до 70:30, предпочтительно от 30:70 до 70:30 (вес/вес), более предпочтительно от 40:60 до 60:40. Наиболее подходящими являются приблизительно равные количества моно- и двухспиртовых компонентов.

В особенно предпочтительном варианте осуществления компонент ii) присутствует на уровне от 1 до 30% и предусматривает, состоит или состоит по сути из смеси этанола и PG, при этом соотношение этанола и PG (вес/вес) находится в диапазоне от 30:70 до 70:30, предпочтительно от 40:60 до 60:40. Более предпочтительно компонент ii) присутствует в диапазоне от 5 до 15 вес. % или от 8 до 18 вес. %, наиболее предпочтительно 8–18 вес. %, и представляет собой смесь этанола и PG в соотношении от 40:60 до 60:40 (вес/вес).

Во избежание сомнений, даже если полярный соразворитель присутствует в предварительных составах по настоящему изобретению, то общий уровень воды будет оставаться таким, как описано в различных вариантах осуществления в данном документе (например, от 0,1 до 1,0 вес. %).

В некоторых вариантах осуществления особенно подходящие комбинации растворителей для компонента (ii) включают моноспиртовой растворитель и соразворитель, выбранный из группы, состоящей из амидов, сульфоксидов или диолов. Особенно предпочтительной комбинацией является этанол и амид, этанол и сульфоксид или этанол и диол. Особенно предпочтительными комбинациями являются этанол и пропиленгликоль (PG); этанол и диметилсульфоксид (DMSO); и этанол и N-метилпирролидон (NMP).

Если присутствует, подходящее количество соразтворителя, как правило, будет больше 1% по весу от предварительного состава, например 2–15%, в частности 4–12%, особенно 4–10 вес. %. Комбинация моноспиртового растворителя и соразтворителя в качестве компонента (ii) имеет потенциальные преимущества в композициях по настоящему изобретению. В частности, благодаря включению некоторого соразтворителя, который смешивается с моноспиртовым компонентом, слабое ощущение, которое может быть вызвано в месте инъекции ввиду содержания спирта, может быть в значительной степени устранено. Таким образом, в одном варианте осуществления соотношение моноспиртовой компонент : соразтворитель может находиться в диапазоне от 30:70 до 90:10, более предпочтительно от 50:50 до 80:20, в частности от 60:40 до 80:20. Наиболее подходящими являются приблизительно равные количества компонентов (вес/вес).

Необязательный компонент, представляющий собой фосфолипид

В одном варианте осуществления предварительный состав по настоящему изобретению содержит компонент представляющий собой фосфолипид.

В одном варианте осуществления компонент, представляющий собой фосфолипид, присутствует в количестве от 15 до 50 вес. % от предварительного состава. В некоторых вариантах осуществления количество фосфолипида может составлять от 15 до 45 вес. %, например от 20 до 45 вес. %.

В одном варианте осуществления соотношение композиция на основе диацилглицерина : фосфолипид составляет от 35:65 до 65:35 (вес/вес), например от 40:60 до 60:40, например от 45:55 до 55:45. Особенно подходящими являются соотношения около 50:50 (например, ± 2).

Фосфолипид содержит полярную головную группу и по меньшей мере одну неполярную хвостовую группу. В одном варианте осуществления фосфолипид (например, фосфатидилхолин (PC)) будет содержать две неполярные группы. В частности, C12-C20, такие как C16-C18-ацильные группы, в любом случае имеющие ноль, одну или две ненасыщенности (например, 1 или 2 ненасыщенности), являются особенно подходящими в качестве фрагментов, образующих неполярную группу фосфолипида. В одном варианте осуществления по меньшей мере 50% неполярных групп представляют собой олеоильные группы (C18:1).

В одном варианте осуществления по меньшей мере 50% неполярных групп фосфолипида представляют собой фрагменты от C16 до C18 (например, C18:1), например по меньшей мере 75% или по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления приблизительно 100% неполярных групп фосфолипида представляют собой такие фрагменты.

В дополнительном варианте осуществления по меньшей мере 50% неполярных групп фосфолипида представляют собой фрагменты C18 (например, C18:1), например по меньшей мере 75% или по меньшей мере 90%. В одном варианте осуществления приблизительно 100% неполярных групп фосфолипида представляют собой такие фрагменты.

В одном варианте осуществления фосфолипид предусматривает или состоит из фосфолипида, который не образует неламеллярную жидкокристаллическую фазовую структуру в виде чистого соединения в воде при 25°C. В одном варианте осуществления фосфолипид предусматривает или состоит из фосфолипида, который образует неламеллярную жидкокристаллическую фазовую структуру в воде при 25°C, например гексагональную жидкокристаллическую фазовую структуру.

Часть, представляющая собой фосфолипид, может быть получена из природного источника. Подходящие источники фосфолипидов включают яйцо, сердце (например, крупного рогатого скота), мозг, печень (например, крупного рогатого скота) и растительные источники, включая сою. Такие источники могут обеспечивать одну или несколько составных частей компонента, представляющего собой фосфолипид, который может предусматривать любую смесь фосфолипидов.

Подходящие полярные головные группы для фосфолипида включают фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. В одном варианте осуществления предварительный состав содержит фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина (PC), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилинозитола (PI) и их смесей. В WO2013/038460 и WO2013/083459 было показано, что использование по меньшей мере 50% PE по весу от общего количества фосфолипида может привести к повышению устойчивости депо.

В одном варианте осуществления фосфолипид предусматривает или состоит из одного или нескольких PC. Например, по меньшей мере 50% головных групп фосфолипида должны представлять собой PC, например более 65% головных групп, в частности более 85% или более 90%. Можно использовать PC из одного источника (например, соевый PC) или смесь PC из разных источников (например, соевый PC и яичный PC). В одном варианте осуществления компонент, представляющий собой PC, содержит по меньшей мере 50% соевого PC, например по меньшей мере 75% соевого PC, или по сути чистый соевый PC. В одном варианте осуществления компонент, представляющий собой PC, содержит по меньшей мере 50% яичного PC, например по меньшей мере 75% яичного PC, или по сути чистый яичный PC.

В одном варианте осуществления, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, фосфолипид предусматривает или состоит из PC, такого как PC, полученный из сои (соевый PC). PC доступен от различных поставщиков, включая Lipoid. PC природного происхождения, как правило, содержит 18:2 жирные кислоты в качестве первичного компонента жирной кислоты с 16:0 и/или 18:1 в качестве вторичных компонентов жирной кислоты. В одном варианте осуществления соотношение (18:2 жирные кислоты : другие жирные кислоты) составляет от 1,5:1 до 6:1. PC, содержащий приблизительно 60–65% 18:2, 10–20% 16:0 и 5–15% 18:1, с балансом преимущественно других жирных кислот с 16 и 18 атомами углерода, является особенно подходящим и типичным для соевого PC.

В альтернативном, но в равной степени подходящем варианте осуществления, также применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, компонент, представляющий собой PC, может предусматривать синтетический диолеил-PC (DOPC). Предполагают, что он обеспечивает повышенную стабильность и поэтому особенно подходит для композиций, которые должны быть стабильными при длительном хранении и/или характеризоваться длительным периодом высвобождения *in vivo*. В этом варианте осуществления компонент, представляющий собой PC, содержит по меньшей мере 50% синтетического диолеил-PC, например по меньшей мере 75% синтетического диолеил-PC, и может представлять собой по сути чистый синтетический диолеил-PC.

В одном варианте осуществления предварительные составы по настоящему изобретению содержат по меньшей мере частично синтетический DOPC (т. е. PC, содержащий по меньшей мере 95% головных групп PC и по меньшей мере 90% олеоильных (C18:1) ацильных групп) и характеризуются стабильностью при хранении при 15-25°C,

определяемой как распад активного средства, который составляет менее 5%, с помощью анализа HPLC, по истечении по меньшей мере 6 месяцев, например, по меньшей мере 12 месяцев или по меньшей мере 24 месяцев.

Поскольку предварительные составы по настоящему изобретению должны вводиться субъекту, важно, чтобы компоненты были биосовместимыми. В этом отношении как PC, так и DAG характеризуются хорошей переносимостью и распадаются *in vivo* на компоненты, которые естественным образом присутствуют в организме млекопитающих.

Синтетические или высокоочищенные PC, такие как диолеоилфосфатидилхолин (DOPC) и пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), а также другие различные PC высокой чистоты, описанные в данном документе, наиболее подходят в качестве всего фосфолипида или его части. Используемый в данном документе термин "высокоочищенный" относится к PC, которые получены из природного источника и подвергнуты очистке для удаления загрязняющих веществ. Используемый в данном документе термин "синтетический или высокоочищенный" PC относится к материалу, содержащему по меньшей мере 95 вес. % фосфатидилхолина, в котором каждая из двух ацильных цепей в PC независимо имеет от 16 до 20 атомов углерода, при этом по меньшей мере одна ацильная цепь содержит по меньшей мере одну ненасыщенность в углеродной цепи и не более четырех ненасыщенностей в двух углеродных цепях.

Как правило, он может представлять собой фосфолипид, в котором по меньшей мере 95% фосфолипидов имеют головную группу PC, и по меньшей мере 95% C16-C20-ацильных цепей имеют от 0 до 3 ненасыщенностей.

В одном варианте осуществления синтетический PC представляет собой DOPC (1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин). В других вариантах осуществления синтетический PC может предусматривать или состоять из DDPС (1,2-дидеканоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DEPC (1,2-диерукоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DLOPC (1,2-дилинолеил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DLPC (1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DMPC (1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DOPC (1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DPPC (1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); MPPC (1-миристоил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); MSPC (1-миристоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); PMPC (1-пальмитоил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); POPC (1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); PSPC

(1-пальмитоил-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин); SMPC (1-стеароил-2-миристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин); SOPC (1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и SPPC (1-стеароил-2-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин) или любой их комбинации. Во всех случаях синтетические PC будут предпочтительно предусматривать не более 5% (например, от 0,01 до 5%) других материалов, например, не более 2% или не более 1% других материалов.

Активное средство

Предварительные составы по настоящему изобретению содержат активное средство, также называемое биоактивным средством. Предварительные составы по настоящему изобретению необязательно содержат одно или несколько пептидных или непептидных активных средств. Важно отметить, что настоящее изобретение в целом применимо, и поэтому предполагается, что изобретение применимо к предварительным составам, содержащим любое представляющее интерес биоактивное средство, в частности, активное средство, для которого необходимо хранение в холодильной камере, или даже не содержащим вообще никакого биоактивного средства. Биоактивные средства могут представлять собой любое соединение, обладающее необходимым биологическим или физиологическим эффектом, такое как пептид, белок, лекарственное средство, антиген, питательное вещество, косметическое средство, ароматизатор, вкусоароматическое вещество, диагностическое, фармацевтическое, витаминное или диетическое средство, и будут составлены на уровне, достаточном для обеспечения концентрации *in vivo* на функциональном уровне (включая локальные концентрации для композиций для местного применения). Подходящие активные средства включают фармацевтические средства, в том числе лекарственные средства, вакцины и диагностические средства. Один класс активных средств, подходящих в определенных вариантах осуществления, представляет собой соматостатины и аналоги соматостатина, их примеры выбраны из группы, состоящей из SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, пасиреотида и вапреотида или их соли. В некоторых аспектах настоящего изобретения биоактивное средство представляет собой октреотид. В некоторых аспектах настоящего изобретения биоактивное средство представляет собой SST-14.

В одном варианте осуществления активное средство представляет собой средство, для которого необходимо хранение в холодильной камере, т. е. такое средство, которое в противном случае распалось бы при хранении при комнатной температуре в течение длительного периода времени. В контексте данного документа активное средство

"нуждается в хранении в холодильной камере", если бы это активное средство в соответствующем составе распалось так, что менее 90% активного средства (например, измеренного с помощью HPLC) осталось бы в случае, если бы это активное средство (при необходимости, в составе) хранилось при 25°C в течение периода, составляющего 18 месяцев. Примеры включают активные средства, которые распадаются до 90% или менее от их исходного уровня при хранении при 25°C в течение менее 18 месяцев, например 12 месяцев (например, от 1 до 12 месяцев), 6 месяцев или 3 месяцев.

В одном варианте осуществления активное средство представляет собой такое средство, которое распадается до менее 90 вес. % от их исходного уровня при хранении при комнатной температуре (например, 25°C) в течение периода, составляющего 12 месяцев.

Примеры активных средств, которые могут быть доставлены композицией по настоящему изобретению, включают без ограничения антибактериальные средства, иммуномодулирующие средства, в том числе иммуностимуляторы и иммунодепрессанты, противораковые и/или противовирусные лекарственные средства, такие как аналоги нуклеозидов, паклитаксел и его производные, противовоспалительные лекарственные препараты/средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты и кортикостероиды, лекарственные средства для сердечно-сосудистой системы, в том числе средства для снижения холестерина и артериального давления, анальгетики, противорвотные средства, в том числе антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов, NK₁- и 5-HT₃-рецепторов, кортикостероиды и каннабиноиды, антипсихотические средства и антидепрессанты, в том числе ингибиторы обратного захвата серотонина, простагландины и их производные, вакцины и модуляторы костной ткани. Диагностические средства включают соединения, меченные радионуклидами, и контрастные вещества, включая рентгеноконтрастные, эхоконтрастные вещества и контрастные вещества, усиливающие эффект MRI. Питательные вещества включают витамины, коферменты, пищевые добавки и т. д.

Особенно подходящие активные средства включают те средства, которые обычно имеют короткое время пребывания в организме из-за быстрого распада или экскреции, и средства с плохой пероральной биодоступностью, в качестве альтернативы, когда большая продолжительность действия была бы положительной. Они включают активные средства на основе пептидов, белков и нуклеиновых кислот, гормоны и другие встречающиеся в природе средства в их нативных или модифицированных формах. Посредством введения

таких средств в форме депо-композиции, образованной из композиции по настоящему изобретению, средства обеспечиваются на устойчивом уровне в течение промежутка времени, который может растягиваться до дней, недель или даже нескольких месяцев, несмотря на быструю скорость клиренса. Это предоставляет очевидные преимущества с точки зрения стабильности и соблюдения пациентом режима лечения по сравнению с многократным ежедневным введением в течение того же периода. Таким образом, в одном варианте осуществления биологический период полувыведения активного средства (при попадании в кровоток) составляет менее 1 дня, например менее 12 часов, например менее 6 часов. В некоторых случаях он может составлять всего 1–3 часа или меньше. Подходящими средствами также являются средства с плохой пероральной биодоступностью по сравнению с биодоступностью, достигаемой путем инъекции, когда активное средство также или альтернативно имеет биодоступность ниже 20%, например ниже 2%, например ниже 0,2% или ниже 0,1%, в композициях, которые вводят перорально. Подходящими активными средствами в соответствии с настоящим изобретением являются те средства, которые могли бы получить преимущество при хранении при низкой температуре, например в холодильной камере. Хранение при низкой температуре увеличивает срок годности предварительного состава, содержащего указанное активное средство. Таким образом, предварительные составы по настоящему изобретению могут содержать активное средство, "для которого необходимо хранение в холодильной камере" (например, как описано в данном документе), которое может получить преимущество в виде увеличенного срока годности (например, срок годности более 18 месяцев (например, от 24 месяцев до 5 лет) или более 2 лет), или могут содержать по меньшей мере один летучий компонент (например, летучий растворитель, такой как этанол). Такие летучие компоненты удерживаются в предварительном составе более надежно во время хранения, если это хранение происходит в холодильной камере.

В тех случаях, когда это технически целесообразно, активные средства, раскрытые в данном документе, также можно применять в форме их солей. Если в данном документе упоминаются "соли" активных средств, то это указывает на фармацевтически приемлемые соли. Такие соли хорошо известны в уровне техники и включают, например, хлоридные, ацетатные или памоатные соли оснований или соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аминовые или алкиламиновые соли кислот.

Количество биоактивного средства, которое должно быть составлено с композициями по настоящему изобретению, будет зависеть от функциональной дозы и периода, в течение

которого депо-композиция, образованная при введении, должна обеспечивать замедленное высвобождение. Как правило, доза, составленная для конкретного средства, будет примерно равна эквиваленту среднесуточной дозы, умноженной на количество дней, в течение которых депо должно обеспечивать высвобождение. Очевидно, это количество должно быть адаптировано с учетом любых побочных эффектов большой дозы в начале лечения, и поэтому, как правило, оно будет представлять собой максимально используемую дозу. Точное количество, подходящее в любом случае, будет легко определено подходящим экспериментом.

В одном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению может содержать одно или несколько пептидных активных средств. Пептидные активные средства могут содержать от 5 до 90 или от 5 до 60 природных и/или синтетических аминокислот (каждая независимо представляет собой D- или L-изомер), особенно от 5 до 50 или от 5 до 40 аминокислот. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой пептидное активное средство, содержащее не более 45, например не более 30, аминокислотных остатков. В одном варианте осуществления пептидное активное средство представляет собой циклическое и/или пространственно затрудненное пептидное активное средство. Циклическое пептидное активное средство может иметь размер кольца от 5 до 80 аминокислот, например от 6 до 80, от 8 до 45 или от 10 до 35 аминокислот.

Активные средства на основе пептидов и белков включают лекарственные средства для медицинского и ветеринарного применения, выбранные из группы, состоящей из адренотропного гормона (АСТН) и его фрагментов, ангиотензина и родственных ему пептидов, антител и их фрагментов, антигенов и их фрагментов, предсердных натрийуретических пептидов, биоадгезивных пептидов, брадикининов и родственных им пептидов, кальцитониновых пептидов, в том числе кальцитонина и амилина, и родственных им пептидов, вазоактивных кишечных пептидов (VIP), в том числе соматотропин-рилизинг-гормона (GHRH), глюкагона и секретина, опиоидных пептидов, в том числе пептидов проопиомеланокортина (POMC), пентапептидов энкефалина, пептидов продинорфина и родственных пептидов, пептидов, родственных панкреатическому полипептиду, таких как нейропептид (NPY), пептид YY (PYU), панкреатический полипептид (PPU), фрагменты белков рецепторов клеточной поверхности, хемотаксические пептиды, циклоспоринов, цитокинов, динорфинов и родственных им пептидов, эндорфинов и фрагментов Р-лидотропина, энкефалина и родственных им белков, ингибиторов ферментов, иммуностимулирующих пептидов и полиаминокислот,

фрагментов фибронектина и родственных им пептидов, пептидов желудочно-кишечного тракта, агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), глюкагоноподобных пептидов 1 и 2, соматотропин-высвобождающих пептидов, иммуностимулирующих пептидов, инсулинов и инсулиноподобных факторов роста, интерлейкинов, рилизинг-гормонов лютеинизирующего гормона (LHRH) и родственных им пептидов (которые эквивалентны агонистам GnRH, как описано ниже), агонистов и антагонистов меланокортиновых рецепторов, меланоцит-стимулирующих гормонов и родственных им пептидов, пептидов, связанных с сигналом ядерной локализации, нейротензинов и родственных им пептидов, нейромедиаторных пептидов, опиоидных пептидов, окситоцина, вазопрессина и родственных им пептидов, паратиреоидного гормона и его фрагментов, протеинкиназ и родственных им пептидов, соматостатинов и родственных им пептидов, субстанции P и родственных ей пептидов, трансформирующих факторов роста (TGF) и родственных им пептидов, фрагментов фактора некроза опухолей, токсинов и токсидов, и функциональных пептидов, таких как противораковые пептиды, в том числе ангиостатинов, антигипертензивных пептидов, пептидов, препятствующих свертыванию крови, и противомикробных пептидов; выбранные из группы, состоящей из белков, таких как иммуноглобулины, ангиогенины, костные морфогенетические белки, хемокины, колониестимулирующие факторы (CSF), цитокины, факторы роста, интерфероны (I и II типа), интерлейкины, лептины, лейкемия-ингибирующий фактор, факторы стволовых клеток, трансформирующие факторы роста и факторы некроза опухоли. Представляющий интерес класс биоактивных средств, подходящий для настоящего изобретения, представляет собой пептидные гормоны, в том числе гормоны из семейства гликопротеиновых гормонов (гонадотропины (LH, FSH, hCG), тиреотропный гормон (TSH); семейство проопиомеланокортинов (POMC), адренкортикотропный гормон (ACTH); гормоны задней доли гипофиза, включая вазопрессин и окситоцин, семейство соматотропинов, включая соматотропин (GH), хорионический соматомаммотропин (hCS), пролактин (PRL), семейство панкреатических полипептидов, включая PP, PYY и NPY; меланин-концентрирующий гормон (MCH); орексины; гормоны и пептиды желудочно-кишечного тракта, включая GLP-1 и GIP; грелин и обестатин; гормоны и цитокины жировой ткани, включая лептин, адипонектин и резистин; натрийуретические гормоны; паратиреоидный гормон (PTH); семейство кальцитонинов с кальцитонином и амилином; панкреатические гормоны, включая инсулин, глюкагон и соматостатин. Все синтетические пептиды, сконструированные так, чтобы иметь спектры афинности к рецепторам, подобные вышеупомянутым пептидам, также очень подходят для настоящего изобретения.

Еще одним значительным преимуществом депо-композиций по настоящему изобретению является то, что активные средства высвобождаются постепенно в течение длительных периодов без необходимости повторного введения дозы. Таким образом, композиции особенно подходят для ситуаций, когда соблюдение пациентом режима лечения затруднено, ненадежно или когда уровень дозы очень важен, например психотропные активные средства с узким терапевтическим окном, а также те средства, которые вводят детям или людям, чей образ жизни несовместим с надежным режимом дозирования и активными средствами для улучшения "качества жизни", когда неудобство повторного введения дозы может перевесить пользу от активного средства. Конкретные классы активных средств, для которых этот аспект предоставляет особое преимущество, включают контрацептивы, гормоны, в том числе противозачаточные гормоны, и, в частности, гормоны, используемые у детей, такие как соматотропин, противоаддиктивные средства и лекарственные средства, используемые для лечения групп населения, не соблюдающих в полной мере схему лечения, например, пациентов, страдающих от шизофрении, болезни Альцгеймера или Паркинсона, антидепрессанты и антиконвульсивные средства.

Катионные пептиды и белки особенно подходят в определенных вариантах осуществления. В этом варианте осуществления пептид или белок может быть выбран из группы, состоящей из октреотида, ланреотида, кальцитонина, окситоцина, бета-интерферона, гамма-интерферона, интерлейкина 4, интерлейкина 5, интерлейкина 7 или интерлейкина 8. Другими подходящими катионными пептидами или белками являются пептиды, имеющие изоэлектрическую точку выше pH 7, например выше pH 8.

В одном аспекте в композицию включено полярное активное средство. Особенно подходящие полярные активные средства включают пептидные и белковые активные средства, олигонуклеотиды и водорастворимые активные средства небольшого размера, включая перечисленные выше. Особый интерес в этом аспекте представляют пептид октреотид и другие родственные соматостатину пептиды, интерфероны альфа и бета, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и глюкагоноподобного пептида 2, лейпрорелин и другие агонисты GnRH, абареликс и другие антагонисты GnRH, гранисетрон и ондансетрон, и другие антагонисты 5-HT₃-рецепторов.

Аналоги GnRH образуют один конкретный класс активных средств, которые могут быть включены в предварительные составы по настоящему изобретению. Аналоги GnRH включают синтетические или полусинтетические соединения, которые взаимодействуют с

рецептором гонадотропин-рилизинг-гормона, вызывая его биологический ответ, высвобождение гормонов гипофиза, фолликулостимулирующего гормона (FSH) и лютеинизирующего гормона (LH). Аналоги GnRH включают агонисты и антагонисты GnRH. Подходящие аналоги GnRH для применения в настоящем изобретении включают те аналоги, которые раскрыты в WO2006/075125, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Особенно подходящие аналоги GnRH включают те аналоги, которые раскрыты в разделе WO2006/075125 от страницы 1, строки 33 до страницы 2, строки 29.

Поскольку GnRH представляет собой пептидный гормон, типичные аналоги GnRH будут представлять собой пептиды, особенно из 12 или меньше аминокислот. Как правило, такие пептиды будут являться структурно родственными GnRH I, II и/или III, и/или одному или нескольким известным аналогам, включая перечисленные в данном документе. Пептиды могут содержать только аминокислоты, выбранные из тех 20 α -аминокислот, которые указаны в генетическом коде, или, в качестве альтернативы, могут содержать их изомеры и другие природные и неприродные аминокислоты (как правило, α -, β - или γ -аминокислоты), и их аналоги и производные. Особенно подходящими аналогами GnRH являются конформационно ограниченные пептиды из 6–12 альфа-аминокислот.

В одном варианте осуществления композиция содержит агонист рецептора гонадотропин-рилизинг гормона, выбранный из группы, состоящей из лейпролида (также известного как лейпрорелин), гозерелина, гистрелина, трипторелина, бусерелина, дезлорелина и нафарелина. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предварительный состав содержит, состоит по сути из или состоит из гозерелина.

Если присутствует, аналог GnRH, как правило, будет составлен в количестве от 0,02 до 12% по весу от всей композиции (в пересчете на количество свободного основания). Типичные значения будут составлять от 0,1 до 10%, например от 0,2 до 8%, например от 0,5 до 6%, например от 1 до 5%.

Дозы аналога GnRH, подходящие для включения в композицию, и, таким образом, объем используемой композиции будет зависеть от скорости высвобождения (контролируемой, например, с помощью типа и количества используемого растворителя) и продолжительности высвобождения, а также от необходимого терапевтического уровня концентрации, активности конкретного средства и скорости клиренса конкретного

выбранного активного средства. Как правило, количество от 0,1 до 500 мг на дозу будет подходящим для обеспечения терапевтического уровня концентрации в течение 7–180 дней. В одном варианте осуществления доза аналога GnRH в композиции может составлять от 1 до 200 мг. Для композиций, содержащих лейпролид или гозерелин, уровень, как правило, будет составлять около 1–120 мг (например, для продолжительности 30–180 дней). Подходящие количества лейпролида будут составлять около 0,02–1 мг в день между инъекциями для депо, предназначенных для высвобождения в течение периода от 30 дней до 1 года, например для депо, предназначенных для высвобождения в течение периода от 3 до 6 месяцев. Очевидно, что стабильность активного средства и линейность скорости высвобождения будет означать, что отношение загрузки к продолжительности не может характеризоваться линейной зависимостью. Депо, вводимое каждые 30 дней, может содержать, например, от 2 до 30 мг аналога GnRH. Депо, вводимое каждые 90 дней, может содержать от 6 до 90 мг аналога GnRH, такого как один из аналогов GnRH, указанных в данном документе.

Соматостатин и аналоги соматостатина образуют другой конкретный класс активных средств, которые могут быть включены в композиции по настоящему изобретению. Соматостатины (факторы, ингибирующие высвобождение гормона роста, SST) представляют собой природные пептидные гормоны, широко распространенные у животных, действующие как нейротрансмиттеры в центральной нервной системе и оказывающие разнообразное паракринное/аутокринное регулирующее действие в отношении нескольких тканей. У высших видов известны два биологически активных продукта, SST-14 и SST-28, последний является родственным SST-14, удлиненному на N-конце. SST-14 представляет собой циклический пептидный гормон из 14 остатков, имеющий дисульфидный мостик для образования β -поворота типа II в ключевой связывающей последовательности.

Подходящие соматостатины для применения в настоящем изобретении включают эндогенные SST-14 и SST-18, а также аналоги соматостатина, такие как описанные в WO2008/152401. Поскольку SST-14 представляет собой пептидный гормон, как правило, агонисты рецептора соматостатина будут представлять собой пептиды, в частности из 14 или меньше аминокислот. Как правило, такие пептиды будут иметь структурные ограничения, например, быть циклическими и/или иметь по меньшей мере одну внутримолекулярную поперечную связь. Особенно подходящими являются амидные, сложноэфирные или, в частности, дисульфидные поперечные связи. В некоторых вариантах

осуществления аналог соматостатина будет характеризоваться β -поворотом типа-2. Такой поворот присутствует в ключевой области соматостатина. Пептиды могут содержать только аминокислоты, выбранные из тех 20 α -аминокислот, которые указаны в генетическом коде, или могут содержать их изомеры и другие природные и неприродные аминокислоты (как правило, α -, β - или γ -, L- или D-аминокислоты), и их аналоги и производные.

Особенно подходящие аналоги соматостатина для применения в композициях по настоящему изобретению включают те аналоги, которые раскрыты в разделе WO2008/152401 от страницы 20, строки 24 до страницы 21, строки 19. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать эндогенный соматостатин или аналог соматостатина, выбранный из группы, состоящей из SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, вапреотида и пасиреотида (также известного как SOM230) и их солей. В некоторых вариантах осуществления соматостатин или аналог соматостатина представляет собой SST-14 или октреотид и их соли.

Если присутствует, агонист рецептора соматостатина, как правило, будет составлен в количестве от 0,1 до 12% по весу от всей композиции (в пересчете на количество свободного основания). Типичные значения будут составлять от 0,1 до 10%, например от 0,5 до 9%, например от 1 до 8%, например от 1 до 7% или от 2 до 6%.

Дозы агониста рецептора соматостатина, подходящие для включения в композицию, и, таким образом, объем используемой композиции будут зависеть от скорости высвобождения (контролируемой, например, с помощью типа и количества используемого растворителя) и продолжительности высвобождения, а также от необходимого терапевтического уровня концентрации, активности и скорости клиренса конкретного выбранного активного средства. Как правило, количество аналога соматостатина от 1 до 500 мг или от 5 до 300 мг на дозу будет подходящим для обеспечения терапевтического уровня концентрации в течение 7–90 дней. Для октреотида уровень, как правило, будет составлять около 10–180 мг (например, для продолжительности от 30 до 90 дней). Как правило, количество октреотида будет составлять около 0,2–3 мг в день между инъекциями. Таким образом, депо, вводимое каждые 30 дней, будет содержать от 6 до 90 мг, или депо, вводимое каждые 90 дней, будет содержать от 18 до 270 мг октреотида.

Для пасиреотида доза, как правило, составляет около 0,05–40 мг в неделю продолжительности депо, например, от 0,1 до 20 мг в неделю (например, от 1 до 5 мг в

неделю) для продолжительности от 1 до 24 недель, например для продолжительности от 2 до 16 недель, например 3, 4, 8, 10 или 12 недель. В альтернативном варианте осуществления композиция может быть составлена для еженедельного введения дозы (например, каждые 7 ± 1 дней). Общая доза пасиреотида от 0,05 до 250 мг на дозу будет подходящей для обеспечения терапевтического уровня концентрации в течение 7–168 дней. В некоторых вариантах осуществления доза пасиреотида может составлять от 0,1 до 200 мг, например от 0,2 до 150 мг, например от 0,1 до 100 мг, например от 20 мг до 160 мг. Очевидно, что стабильность активного средства и влияние на скорость высвобождения будет означать, что отношение загрузки к продолжительности не может характеризоваться линейной зависимостью. Депо, вводимое каждые 30 дней, может содержать, например от 0,2 до 20 мг пасиреотида, или депо, вводимое каждые 90 дней, может содержать от 30 до 60 мг пасиреотида.

В другом варианте осуществления предварительный состав содержит активное средство, не являющееся эндогенным соматостатином или аналогом соматостатина. Например, пептидное активное средство может представлять собой пептид, который не взаимодействует как агонист или антагонист ни с одним из рецепторов SST(1)–SST(5) (особенно с соответствующими рецепторами человека).

В этом альтернативном варианте осуществления такие предварительные составы не будут содержать никакого активного средства, представляющего собой соматостатин или аналог соматостатина. Другими словами, присутствует активное средство, которое не входит в объем аналогов соматостатина, описанных в предшествующем разделе. В частности, в этом варианте осуществления предварительный состав может содержать активное средство, не выбранное из эндогенных соматостатинов, SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, вапреотида или пасиреотида или их солей. Кроме того, в этом варианте осуществления эндогенные соматостатины, SST-14, SST-28, октреотид, ланреотид, вапреотид или пасиреотид могут быть полностью исключены из предварительного состава. В одном варианте осуществления предварительный состав не содержит соматостатинов, агонистов рецептора соматостатина и аналогов соматостатина.

Другие активные средства, которые могут содержаться в предварительном составе по настоящему изобретению, включают

антагонисты GnRH, например цетрореликс, ганиреликс, абареликс, дегареликс;

GLP-1 и его аналоги, например GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)-амид, лираглутид, семаглутид, эксенатид и ликсисенатид (AVE0010);

агонисты глюкагоноподобного пептида 2 (GLP-2) и его аналоги, например GLP-2 и эльсиглутид (ZP1846);

ингибиторы DPPIV; ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа (SGLT2).

Другие пептиды, подходящие для настоящего изобретения, включают: ангиопептин, ангиотензин I, II, III, антилейкинат, противовоспалительный пептид 2, апротинин, брадикинин, бомбезин, кальцитонин, кальцитриол, холецистокинин (ССК), колониестимулирующий фактор, кортикотропин-рилизинг фактор, С-пептид, DDAVP, дерморфиновый тетрапептид (TAPS), динорфин, эндорфины, эндостатин, эндотелин, эндотелин-1, энкефалины, эпидермальный фактор роста, эритропоэтин, фактор роста фибробластов, фолликулостимулирующий гормон, фоллистатин, фоллитропин, галанин, галанин-подобный пептид, галектин-1, гастрин, гастрин-рилизинг пептид, G-CSF, грелин, глиальный нейротрофический фактор, GM-CSF, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, соматотропин, соматотропин-рилизинг-фактор, фактор роста гепатоцитов, инсулин, инсулиноподобные факторы роста-I и I, интерфероны, интерлейкины, лептин, лейкемия-ингибирующий фактор, меланокортин 1, 2, 3, 4, меланоцит-стимулирующий гормон метастин, моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), морфицептин, NEP1-40, нейропептид Y, нейропептид W, орексин-A и орексин-B, окситоцин p21-Cir1/WAF-1, слитый белок TAT, паратиреоидный гормон, фактор роста пигментного эпителия (PEDF), пептид, пептид, область ручки проренина, пептид YY (3-36), фактор активации тромбоцитов, фактор роста тромбоцитов, декапептид проренина, протегрин-1, PR39, пролактин, релаксин, секретин, субстанция P, фактор некроза опухоли, урокортин, фактор роста эндотелия сосудов, вазоактивный кишечный полипептид, вазопрессин.

Короткий период полувыведения опиоидов, таких как морфин, гидроморфон и оксикодон, требует частого введения этих средств для достижения круглосуточного обезболивания, что делает их превосходными кандидатами для составов с длительным высвобождением. Фентанил и бупренорфин подвергаются значительному метаболизму при первом прохождении и не обладают достаточной биодоступностью после перорального введения. Вместе с их высокой эффективностью фентанил и бупренорфин являются превосходными кандидатами для инъеклируемых депо-композиций длительного действия по настоящему изобретению. Другими сильными агонистами опиоидных рецепторов, подходящими для

применения в настоящем изобретении, являются суфентанил, ремифентанил, оксиморфон, диморфон, дигидроэторфин, диацетилморфин.

Бупренорфин также используют при проведении поддерживающей терапии опиоидной зависимости, и, возможно, также кокаиновой, и амфетаминовой, и метамфетаминовой зависимости, при этом существующие составы бупренорфина для сублингвального введения имеют недостатки в виде низкой биодоступности, высокой вариабельности и ограниченной продолжительности эффекта, что приводит к проблемам с непредсказуемой зависимостью между дозой и эффектом и к синдрому отмены, в частности, по утрам. Эти проблемы эффективно решаются путем применения инъеклируемых депо-композиций по настоящему изобретению, как и проблемы неправильного применения и неправильного направления, когда потребность в высоких сублингвальных дозах удовлетворяется путем инъекции, где эффект значительно выше для той же дозы, что облегчает неправильное применение лекарственного средства. Аналогичным образом, антагонисты опиоидных рецепторов можно использовать для лечения зависимости с использованием удобной инъеклируемой системы депо, как предусмотрено настоящим изобретением. Подходящими антагонистами опиоидных рецепторов для применения в настоящем изобретении являются налоксон, налмефен и налтрексон.

Антипсихотические средства, включая рисперидон, илоперидон, палиперидон, оланзапин, азенапин, zipразидон и арипипразол, также особенно подходят для настоящего изобретения с точки зрения возможности улучшения соблюдения пациентами режима лечения, а также обеспечения стабильных уровней в плазме крови с течением времени. Аналогичным образом, настоящее изобретение является полезным при лечении деменции, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, которые отрицательно влияют на когнитивную деятельность. Подходящие активные ингредиенты включают донепезил, ривастигмин, галантамин и мемантин, разагилин и прамипексол.

Другой группой активных средств, которые могут содержаться в предварительных составах по настоящему изобретению, являются антагонисты 5HT₃-рецепторов. Антагонисты 5HT₃-рецепторов включают антагонисты 5HT₃-рецепторов первого и второго поколения. В одном варианте осуществления предварительный состав содержит антагонист 5HT₃-рецепторов, выбранный из группы, состоящей из ондансетрона, трописетрона, гранисетрона, доласетрона, палонсетрона, алосетрона, силансетрона и/или рамосетрона или их смесей. Дозы антагониста 5HT₃-рецепторов, подходящие для включения в композицию, и, таким

образом, объем используемого предварительного состава будет зависеть от скорости высвобождения (контролируемой, например, с помощью типа и количества используемого растворителя) и продолжительности высвобождения, а также от необходимого терапевтического уровня концентрации, активности конкретного средства и скорости клиренса конкретного выбранного активного средства. Как правило, количество от 1 до 500 мг на дозу будет подходящим для обеспечения терапевтического уровня концентрации в течение 5–90 дней. Такое количество может составлять от 1 до 300 мг на дозу. Для гранисетрона уровень, как правило, будет составлять около 10–180 мг (например, для продолжительности от 3 до 60 дней). Как правило, количество гранисетрона будет составлять около 0,2–3 мг в день между инъекциями для депо, предназначенных для высвобождения в течение периода от 30 дней до 1 года, например для депо, предназначенных для высвобождения в течение периода от 3 до 6 месяцев. Очевидно, что стабильность активного средства и линейность скорости высвобождения будет означать, что отношение загрузки к продолжительности не может характеризоваться линейной зависимостью. Депо, вводимое каждые 30 дней, может содержать, например, от 2 до 30 мг, или депо, вводимое каждые 90 дней, может содержать от 6 до 90 мг активного средства.

В одном варианте осуществления активное средство представляет собой гранисетрон, бупренорфин или смеси гранисетрона и бупренорфина и их соли.

В одном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере одно активное средство, не являющееся агонистом рецептора соматостатина. В этом варианте осуществления композиция может вообще не содержать агонистов рецептора соматостатина. Таким образом, композиция может не содержать активного средства, которое взаимодействует как агонист или антагонист с любым из рецепторов SST(1)–SST(5) (в частности, с рецепторами человека).

Другие необязательные компоненты

В одном варианте осуществления предварительный состав содержит по меньшей мере 10 ppm EDTA. Подходящие предварительные составы, содержащие, например, амин, такой как этаноламин и EDTA, описаны в WO2018/060212 (особенно на страницах 18–21), полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Подходящие соли EDTA, обеспечивающие присутствие EDTA в предварительном составе, включают тетракис(этаноламмоний)-EDTA или соли EDTA и этаноламина, диэтанолламина, меглумина, трис-гидроксиметиламина, этилендиамина и/или серинола.

Введение

Предварительные составы по настоящему изобретению, как правило, составлены для парентерального введения, например, путем подкожной инъекции. Этот способ введения, как правило, не будет представлять собой внутрисосудистый способ введения, а будет представлять собой подкожное (s. c.), внутривенное или внутримышечное (i. m.) введение. Как правило, введение будет происходить путем инъекции, этот термин используется в данном документе для указания любого способа, при котором состав проникает через кожу, например, с помощью иглы, катетера или безыгольного устройства для инъекций.

Предпочтительным парентеральным введением является i. m. или s. c. инъекция, наиболее предпочтительно s. c. инъекция. Важной характеристикой композиции по настоящему изобретению является то, что ее можно вводить как i. m., так и s. c., и другими путями без токсичности или значительных местных эффектов. Она также подходит для внутривенного введения. Преимущество глубокой s. c. инъекции заключается в том, что она менее глубокая и менее болезненная для субъекта, чем (глубокая) i. m. инъекция, используемая для некоторых существующих депо, и является наиболее подходящей с технической точки зрения в рассматриваемом случае, поскольку сочетает в себе простоту инъекции с низким риском местных побочных эффектов. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что составы обеспечивают замедленное высвобождение активного средства в течение предсказуемого периода времени как путем подкожной, так и внутримышечной инъекции. Таким образом, это позволяет широко варьировать место инъекции и позволяет вводить дозу без подробного учета глубины ткани в месте инъекции.

В одном варианте осуществления, применимом ко всем аспектам настоящего изобретения, предварительные составы, раскрытые в данном документе, можно вводить с помощью автоматического устройства для инъекций, например автоинжектора, которое, как правило, предусматривает предварительно заполненный стеклянный шприц или стеклянный картридж (например, стеклянный шприц или картридж) при условии, что внутренняя поверхность не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона, механических или электрических средств для выталкивания состава (например, пружины или другого эластичного материала при растяжении или сжатии, или электродвигателя с аккумулятором для питания), спускового крючка или

переключателя для инициирования инъекции и иглы, через которую осуществляется инъекция. Такой автоинжектор, заполненный любым составом по настоящему изобретению, очевидно, образует дополнительный аспект.

Предпочтительные предварительные составы на основе липидов по настоящему изобретению обеспечивают неламеллярные жидкокристаллические депо-композиции при воздействии на них водных жидкостей, особенно *in vivo*. Используемый в данном документе термин "неламеллярный" используется для обозначения нормальной или обращенной жидкокристаллической фазы (такой как кубическая или гексагональная фаза), фазы L₃ или любой их комбинации. Термин "жидкокристаллический" указывает на все гексагональные, все кубические жидкокристаллические фазы и/или все их смеси. Термин "гексагональная", используемый в данном документе, указывает на "нормальную" или "обращенную" гексагональную (предпочтительно обращенную), а термин "кубическая" указывает на любую кубическую жидкокристаллическую фазу, если не указано иное. Для квалифицированного читателя не составит труда идентифицировать те композиции, которые имеют подходящее фазовое поведение, со ссылкой на описание и примеры, представленные в данном документе, а также на WO2005/117830, но наиболее предпочтительной областью состава для фазового поведения является соотношение компонент i) : фосфолипид, находящееся в диапазоне от 40:60 до 70:30, предпочтительно от 45:55 до 55:45 и более предпочтительно от 40:60 до 54:46. Особенно предпочтительными являются соотношения около 50:50 (например, ± 2), наиболее предпочтительны соотношения около 50:50.

Важно понимать, что предварительные составы по настоящему изобретению имеют низкую вязкость (например, как рассмотрено в данном документе). В результате эти предварительные составы не должны находиться в какой-либо объемной жидкокристаллической фазе, поскольку все жидкокристаллические фазы имеют вязкость, значительно более высокую, чем та вязкость, при которой можно было бы вводить состав с помощью шприца или аналогичного дозатора для инъекций. Таким образом, предварительные составы по настоящему изобретению будут находиться в нежидкокристаллическом состоянии, таком как раствор, фаза L₂ или L₃, в частности раствор или фаза L₂. В контексте данного документа фаза L₂ предпочтительно представляет собой "набухшую" фазу L₂, содержащую более 5 вес. %, предпочтительно более 7% и наиболее предпочтительно более 9%, органического моноспиртового растворителя, обладающего эффектом снижения вязкости. Предварительные составы по

настоящему изобретению, которые находятся в фазе L₂, образуют один предпочтительный набор предварительных составов, и они, как правило, будут содержать по меньшей мере 2% воды в качестве полярного растворителя.

Используемый в данном документе термин "низковязкая смесь" используется для обозначения смеси, которую можно легко вводить субъекту и, в частности, легко вводить с помощью стандартного шприца и иглы. На это может указывать, например, возможность подачи из одноразового шприца объемом 1 мл через иглу малого калибра. Предпочтительно низковязкие смеси можно подавать через иглу 19 калибра, предпочтительно меньше 19 калибра, например иглу 22G (22 калибра), более предпочтительно иглу 23G (необязательно даже 25 калибра, 27 калибра или 29 калибра), с помощью ручного давления. В особенно предпочтительном варианте осуществления низковязкая смесь должна представлять собой смесь, способную проходить через стандартную фильтрующую мембрану для стерилизации, такую как шприцевой фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Типичный диапазон подходящих значений вязкости может составлять, например, от 1 до 1000 мПа с при 25°C, или это могут быть другие значения вязкости, обсуждаемые в данном документе. Подходящие диапазоны значений вязкости включают 200–600 мПа с при 25°C или 300–500 мПа с при 25°C. Иглы с тонкими стенками (TW), экстратонкими стенками (ETW) и ультратонкими стенками (UTW), как правило, используются в вариантах осуществления, применимых ко всем аспектам настоящего изобретения. Подходящие иглы включают иглы с ультратонкими стенками 22G и иглы с тонкими стенками 23G.

Было отмечено, что добавлением небольших количеств органического моноспиртового растворителя с низкой вязкостью, как указано в данном документе, может быть обеспечено очень значительное изменение вязкости. Например, добавление всего 5% растворителя к липидной смеси может снизить вязкость в 100 раз, а добавление 10% может снизить вязкость в 10000 раз. Для достижения этого нелинейного синергетического эффекта снижения вязкости важно, чтобы использовался растворитель с достаточно низкой вязкостью и подходящей полярностью. Такие растворители включают растворители, описанные ниже в данном документе. Предпочтительные низковязкие смеси включают молекулярные растворы, в том числе дисперсии пептидного активного средства в молекулярном растворе других компонентов.

При введении предпочтительные предварительные составы на основе липидов по настоящему изобретению претерпевают фазовый структурный переход от низковязкой смеси к высоковязкой (как правило, прилипающей к ткани) депо-композиции. Как правило, он будет представлять собой переход от молекулярной смеси, набухшей фазы L_2 и/или фазы L_3 к одной или нескольким (высоковязким) жидкокристаллическим фазам, таким как нормальные или обращенные гексагональные или кубические жидкокристаллические фазы или их смеси. Дополнительные фазовые переходы также могут протекать после введения. Очевидно, что полный фазовый переход не является необходимым для функционирования настоящего изобретения, но по меньшей мере поверхностный слой вводимой смеси будет образовывать жидкокристаллическую структуру. Как правило, этот переход будет быстрым по меньшей мере для области поверхности вводимого состава (той части, которая находится в непосредственном контакте с воздухом, поверхностями тела и/или физиологическими жидкостями). Наиболее предпочтительно он будет происходить в течение нескольких секунд или минут (например, от 1 секунды до 30 минут, предпочтительно до 10 минут, более предпочтительно 5 минут или меньше). Остальная часть композиции может медленнее менять фазу на жидкокристаллическую фазу за счет диффузии и/или по мере диспергирования области поверхности.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считают, что при воздействии избытка водной жидкости предварительные составы по настоящему изобретению теряют часть или весь органический растворитель, включенный в них (например, за счет диффузии), и впитывают водную жидкость из физиологической среды (например, среды *in vivo*). В случае предварительных составов на основе липидов по меньшей мере часть состава предпочтительно образует неламеллярную, в частности жидкокристаллическую фазовую структуру. В большинстве случаев эти неламеллярные структуры являются очень вязкими и их нелегко растворить или диспергировать в среде *in vivo*. В результате получают монолитное "депо", образуемое *in vivo* только с ограниченной областью воздействия физиологических жидкостей. Кроме того, поскольку неламеллярная структура имеет большие полярные, неполярные и граничные области, депо на основе липидов является высокоэффективным для солюбилизации и стабилизации активных средств, таких как пептиды, и для защиты их от механизмов распада. Поскольку депо-композиция, образованная из предварительного состава, постепенно распадается в течение нескольких дней, недель или месяцев, активное средство постепенно высвобождается и/или диффундирует из композиции. Поскольку среда в депо-композиции относительно

защищена, то предварительные составы по настоящему изобретению особенно подходят для активных средств с относительно низким биологическим периодом полувыведения (см. выше).

Считается, что за счет включения по меньшей мере 10% полярного растворителя (особенно по меньшей мере 5% воды) в предварительные составы скорость фазового перехода в неламеллярную (например, жидкокристаллическую) фазу на поверхности инъецируемого предварительного состава может быть увеличена по сравнению с композициями, содержащими органические растворители при практически полном отсутствии воды. Таким образом, характеристики полученного депо улучшаются и достигается дополнительный контроль над высвобождением активного средства.

Системы депо, образованные составами по настоящему изобретению, являются высокоэффективными для защиты активного средства от распада и, таким образом, позволяют увеличить период высвобождения. Таким образом, составы по настоящему изобретению могут обеспечивать депо пептидных активных средств *in vivo*, которые требуют введения только один раз каждые 5–90 дней, предпочтительно 5–60 дней, более предпочтительно 6–32 дня. Очевидно, более длительный стабильный период высвобождения необходим для комфорта пациента и соблюдения режима лечения, а также для того, чтобы медицинским работникам требовалось меньше времени на введение, если композиция не должна вводиться самостоятельно. Если композиция должна вводиться самостоятельно, соблюдение пациентом режима лечения может поддерживаться еженедельным (например, каждые 7 дней, необязательно ± 1 день) или ежемесячным (например, каждые 28 или 30 дней (необязательно ± 7 дней) введением, чтобы не забывать о необходимости введения.

Значительным преимуществом предшественников депо по настоящему изобретению является то, что они представляют собой стабильные однородные фазы. Другими словами, их можно хранить в течение значительных периодов времени (предпочтительно по меньшей мере 6 месяцев) при комнатной температуре или температуре холодильника без разделения фаз. Помимо обеспечения удобного хранения и легкого введения, это позволяет выбирать дозу пептидного активного средства (например, аналога соматостатина, например октреотида) с учетом видовой принадлежности, возраста, пола, веса и/или физического состояния отдельного субъекта посредством введения выбранного объема.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способы, включающие выбор дозы, специфичной для индивидуума, в частности, на основании веса субъекта. Средством для выбора этой дозы является выбор вводимого объема.

Предварительные составы по настоящему изобретению имеют большое преимущество в том, что они стабильны при длительном хранении в их конечной "готовой к введению" форме. В результате они могут быть легко предоставлены для введения либо медицинскими работниками, либо пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, которые не обязательно должны быть полностью обученными медицинскими работниками и могут не иметь опыта или навыков для составления комплексных препаратов. Это особенно важно при длительных, медленно протекающих заболеваниях, таких как диабет.

Количество компонентов, представляющих собой липиды, в предварительном составе на основе липидов, как правило, будет составлять по меньшей мере 40% по весу от всего состава (например, от 40 до 95%, например от 50 до 90% или от 50 до 80%).

Используемые в данном документе термины "осадки с длительным периодом распада" и "видимые осадки" используются для обозначения нерастворимых осадков (например, частиц) в предварительном составе (например, в предварительном составе на основе липидов в стеклянном шприце или стеклянном картридже), которые повторно не растворяются, когда предварительный состав уравнивают при комнатной температуре (15-25°C, например 25°C) в течение периода, составляющего по меньшей мере 15 минут, например по меньшей мере 30 минут или по меньшей мере 1 час (например, от 1 до 24 часов). Термин "условия холодильной камеры" используется для обозначения температуры от 0°C до 10°C, такой как температура от 2°C до 8°C.

Инъецируемые составы, например, парентеральные составы, например предварительные составы на основе липидов, которые описаны в данном документе, сталкиваются с нормативными требованиями, и присутствие частиц/осадков в составах для парентерального введения (например, для подкожного введения) регулируется органами. Описанные в данном документе стеклянные шприцы или стеклянные картриджи содержат предварительный состав на основе липидов, в котором (по сути) не наблюдаются видимых осадков и/или мутности (прозрачная жидкость), что может быть определено в соответствии со статьей <790> USP. Кроме того, раскрытые в данном документе контейнеры (шприц или картридж) содержат предварительные составы на основе липидов, содержащие не более чем (NMT) 6000 частиц (осадки и/или мутность), размер

которых больше или равняется 10 мкм, и/или NMT 600 частиц (осадки и/или мутность), размер которых больше или равняется 25 мкм, как определено в соответствии со статьей <788> USP. В соответствии со статьей <788> USP частицы следует понимать как "механические включения в лекарственных средствах для инъекций и парентеральных инфузий, состоящие из подвижных нерастворенных частиц, за исключением пузырьков газа, которые непреднамеренно присутствуют в растворах", т. е. статья <788> USP подходит для обнаружения и количественной определения осадков и/или мутности. Во всем данном описании, а также в прилагаемых пунктах формулы изобретения следует понимать, что статья <788> USP может заменить или может использоваться вместе со статьей <790> USP (европейской альтернативой статье <788> USP является статья 2.9.19, Евр. фарм.). Испытание контейнеров может быть выполнено с использованием способа 1 (подсчет количества частиц в режиме светотени), и в случае, если такие контейнеры не соответствуют спецификации, испытание может быть повторно проведено с использованием способа 2 (микроскопический способ определения частиц, невидимых невооруженным глазом).

Под используемым термином "стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по сути не содержит видимых осадков", а также под используемым термином "прозрачный" следует понимать, что предварительный состав является приемлемым для парентерального, такого как подкожное, введения субъекту.

Применение композиции на основе диацилглицерина

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает применение композиции диацилглицерина, имеющей жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0, для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем i) композицию на основе диацилглицерина в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения и ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель.

В одном варианте осуществления применение относится к применению композиции на основе диацилглицерина, где композиция диацилглицерина в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения представляет собой единственный диацилглицерин, присутствующий в предварительном составе, т. е. предварительный состав по сути не

содержит композиции на основе диацилглицерина, отличной от композиции на основе диацилглицерина в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения.

Компонент ii), представляющий собой биосовместимый органический растворитель, является таким же, как компонент ii) предварительного состава в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения. Следовательно, компонент ii), представляющий собой биосовместимый органический растворитель, при использовании настоящего изобретения может быть таким же, как любой из вариантов осуществления, описанных в отношении компонента ii) предварительного состава в соответствии с аспектами настоящего изобретения, представляющего собой биосовместимый органический растворитель.

В одном варианте осуществления применение композиции диацилглицерина по настоящему изобретению представляет собой применение для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев (например, от 6 месяцев до 3 лет). Такие периоды и условия "холодного хранения" применимы ко всем аспектам, если это позволяет контекст.

Используемые в данном документе термины "осадки с длительным периодом распада", "осадок", "мутность", "опалесценция" используются для обозначения изменений в предварительном составе, например осадки, которые повторно не растворяются, когда предварительный состав уравнивают/восстанавливают при комнатной температуре (например, 25°C) в течение периода, составляющего по меньшей мере один час (например, от 1 до 24 часов), после холодного хранения. Альтернативные способы восстановления представляют собой нагревание предварительно заполненного шприца с помощью температуры тела (например, посредством контакта с телом человека, такого как удерживание шприца в руке) в течение времени, достаточного для восстановления, например от 1 до 10 минут, перед введением, или любой подходящий способ, не оказывающий отрицательного влияния на активное средство и/или состав на основе липидов. Восстановление перед введением (инъекцией) часто также включает поворот предварительно заполненного шприца, содержащего описанную в данном документе композицию на основе липидов, в руке по дуге, соответствующей около 45–180°, от 5 до 50 раз (например, около 10–20 раз).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем (i) композицию на основе диацилглицерина; и (ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель; при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев (например, от 6 месяцев до 3 лет); при этом указанный способ включает формирование указанного предварительного состава с использованием композиции на основе диацилглицерина в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения. В частности, описанное применение представляет собой предварительный состав, который описан в данном документе, в сочетании со стеклянным шприцем или стеклянным картриджем, не содержащим смазывающего вещества на основе силикона.

Предварительно заполненный стеклянный шприц

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает предварительно заполненный стеклянный шприц, предварительно заполненный составом на основе липидов (который описан в любом варианте осуществления в данном документе), предусматривающий цилиндр шприца, имеющий внутреннюю поверхность, где часть внутренней поверхности цилиндра шприца, находящаяся в постоянном контакте с составом на основе липидов, не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона. Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что когда предварительно заполненный стеклянный шприц, предварительно заполненный составом на основе липидов, получают с использованием части внутренней поверхности цилиндра шприца, находящейся в постоянном контакте с композицией на основе липидов, которая по сути не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества, образование осадков с длительным периодом распада в составе на основе липидов после хранения в условиях холодильной камеры предотвращается. Альтернативой предварительно заполненному стеклянному шприцу является предварительно заполненный стеклянный картридж, например, подходящий для автоинжектора, например шприца-ручки.

Используемый в данном документе термин "состав на основе липидов" означает любой состав, содержащий компонент, представляющий собой липид. В одном варианте осуществления состав на основе липидов содержит диациллипид. В одном варианте осуществления состав на основе липидов содержит диацилглицерин, имеющий жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой С, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0. В одном варианте осуществления состав на основе липидов образует или способен образовывать по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру при контакте с избытком водной жидкости. В одном варианте осуществления состав на основе липидов представляет собой предварительный состав в соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения (как описано в любом варианте осуществления в данном документе).

В одном варианте осуществления предварительно заполненный стеклянный шприц содержит состав на основе липидов, включающий активное средство. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой средство, для которого необходимо хранение в холодильной камере. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой пептидное активное средство, такое как пептидное активное средство, содержащее не более 45, например не более 30, аминокислотных остатков. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой циклическое и/или пространственно затрудненное пептидное активное средство. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой соматостатин или аналог соматостатина, такой как соматостатин или аналог соматостатина, выбранный из группы, состоящей из SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, пасиреотида и вапреотида или их солей. В одном варианте осуществления активное средство представляет собой октреотид или его соль, предпочтительно октреотида хлорид.

В контексте данного документа поверхность, которая "по сути не содержит" никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества, относится к поверхности, покрытой любым предварительно нанесенным смазывающим веществом менее чем на 1% по площади (например, 1% или 0,000%), предпочтительно менее чем на 0,1% по площади, наиболее предпочтительно менее чем на 0,01% по площади.

В одном варианте осуществления часть внутренней поверхности цилиндра шприца, находящаяся в постоянном контакте с составом на основе липидов, по сути не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона.

Предварительно заполненный стеклянный шприц по настоящему изобретению имеет удивительно низкую силу отрыва. Сила отрыва представляет собой максимальную величину силы, которая необходима для начала движения поршня шприца, противоположного цилиндру шприца. Она представляет собой силу, необходимую для преодоления статического трения между поршнем шприца и цилиндром шприца, и, следовательно, является мерой того, насколько легко ввести композицию.

В одном варианте осуществления предварительно заполненный стеклянный шприц характеризуется усилием отрыва не более 35 Н, предпочтительно не более 30 Н, предпочтительно не более 25 Н, предпочтительно не более 20 Н, предпочтительно не более 15 Н, предпочтительно не более 10 Н.

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, считают, что составы на основе липидов обеспечивают достаточное смазывание, чтобы можно было использовать предварительно заполненный шприц без чрезмерной силы и без применения смазывающего вещества.

Упомянутое в данном документе "предварительно нанесенное смазывающее вещество" будет представлять собой любое смазывающее вещество, которое, как правило, наносят на стеклянные шприцы, чтобы обеспечить их плавное движение с достаточно низким трением. Такие смазывающие вещества известны в уровне техники. Примеры могут включать смазывающее вещество на нефтяной основе или смазывающее вещество на основе силикона.

Лекарственный продукт

Как описано в данном документе, существует потребность в новых вариантах лечения с применением лекарственных продуктов с пролонгированным высвобождением

(замедленным высвобождением и т. д.). Примером такого лекарственного продукта является стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, где по меньшей мере внутренняя поверхность стеклянного шприца находится в контакте с предварительным составом на основе липидов и указанная внутренняя поверхность не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона, и при этом предварительный состав на основе липидов содержит

- a) 20–80 вес. % диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0;
- b) 20–80 вес. % фосфолипида;
- c) 1–30 вес. % растворителя;
- d) биоактивное средство (например, для которого необходимо хранение при температуре ниже 10°C);

где a) и b) составляют по меньшей мере 94 вес. % от общего содержания липидов в предварительном составе на основе липидов, а предварительный состав на основе липидов представляет собой прозрачную жидкость (например, без помутнения или мутности), имеющую вязкость менее 1000 мПа·с при 20°C, и по сути не содержит видимых осадков, определяемых в соответствии со статьей <790> USP и/или статьей <788> USP, после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца при температуре, которая меньше или равняется 10°C, например 0°C–10°C, например 2°C–8°C, и последующего уравнивания при комнатной температуре в течение периода, составляющего по меньшей мере один час.

Различные компоненты, например, стеклянный шприц, предварительные составы, необязательные стопоры, описанные в данном документе, при сборке в лекарственный продукт, т. е. стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав, описанный в данном документе, обеспечивают длительное хранение активных средств, для которых хранение при низкой температуре, такой как температура выше точки замерзания и до 10°C, необходимо или желательно для достижения достаточной долгосрочной стабильности, например, по меньшей мере один год или дольше, и делают возможным то, чего отдельные компоненты не смогли бы достичь по отдельности. Сложность предварительных составов на основе липидов, раскрытых в данном документе, взаимодействие со стеклянной поверхностью и, в частности, с

предварительно нанесенным смазывающим веществом на основе силикона, инъекруемость (например, сила при инъекции, сила отрыва и т. д.) и т. д., необходимые для обеспечения безопасного и эффективного введения предварительных составов на основе липидов, содержащих одно или несколько активных средств для лечения с пролонгированным высвобождением, оказались сложной задачей, в частности, ввиду необходимости обеспечения жидких предварительных составов (включая активное средство), не содержащих осадка и мутности и/или опалесценции. Таким образом, раскрытые в данном документе стеклянные шприцы или стеклянные картриджи, а также различные аспекты и варианты осуществления в сочетании позволили обеспечить лекарственный(лекарственные) продукт(продукты), подходящий(подходящие) для хранения в холодильной камере, и обеспечить лечение на основе липидов длительного действия (например, большой продолжительности), включая активные средства, для которого необходимо хранение в холодильной камере.

ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

- E1) Композиция на основе диацилглицерина, содержащая по меньшей мере 97,0 вес. %, например по меньшей мере 97,5 вес. %, например по меньшей мере 98,0 вес. %, например по меньшей мере 98,5 вес. %, диацилглицерина, имеющего два жирнокислотных остатка, каждый из которых независимо имеет 16-20 атомов углерода и одну или две углерод-углеродные двойные связи.
- E2) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1, где композиция содержит менее 3 вес. % насыщенных жирнокислотных остатков, измеренных с помощью газовой хроматографии (GC).
- E3) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1, содержащая менее 2 вес. %, например менее 1 вес. %, насыщенных жирнокислотных остатков, измеренных с помощью газовой хроматографии (GC).
- E4) Композиция на основе диацилглицерина согласно E2 или E3, где количество насыщенных жирнокислотных остатков в композиции рассчитывают в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0.
- E5) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1-E4, где диацилглицерин представляет собой смесь 1,2-диацилглицерина и 1,3-диацилглицерина.

- E6) Композиция на основе диацилглицерина согласно E5, где изомерное соотношение 1,2-диацилглицерина и 1,3-диацилглицерина составляет от 5:1 до 1:5, например от 4:1 до 1:4, например от 1:1,5 до 1:3,5.
- E7) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1-E6, где диацилглицерин представляет собой глицериндиолеат.
- E8) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1-E7, содержащая не более 2 вес. %, например не более 1,5 вес. %, например не более 1 вес. %, например не более 0,5 вес. %, моноацилглицерина.
- E9) Композиция на основе диацилглицерина согласно E1-E8, содержащая не более 2,5 вес. %, например не более 2 вес. %, например не более 1,5 вес. %, триацилглицерина.
- E10) Предварительный состав, содержащий
- i) композицию на основе диацилглицерина по любому из предыдущих пунктов и
 - ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель; где предварительный состав образует или способен образовывать по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру при контакте с избытком водной жидкости.
- E11) Предварительный состав согласно E10, где композиция на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9 представляет собой единственный диацилглицерин в предварительном составе.
- E12) Предварительный состав согласно E10 или E11, где указанный по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель представляет собой биосовместимый кислородосодержащий органический растворитель; такой как растворитель, выбранный из группы, состоящей из этанола, N-метилпирролидона (NMP), пропиленгликоля, бензилового спирта, DMSO и их смесей.
- E13) Предварительный состав согласно любому из E10-E12, дополнительно содержащий по меньшей мере один фосфолипид.
- E14) Предварительный состав согласно E13, где по меньшей мере один фосфолипид выбран из группы, состоящей из фосфатидилхолина (PC), фосфатидилэтаноламина (PE), фосфатидилсерина (PS), фосфатидилинозитола (PI) и их смесей.
- E15) Предварительный состав согласно E13 или E14, где по меньшей мере один фосфолипид предусматривает или состоит из фосфатидилхолина.

- E16) Предварительный состав согласно любому из E13-E15, где соотношение диацилглицерина и фосфолипида находится в диапазоне от 20:80 до 80:20, например от 60:40 до 40:60.
- E17) Предварительный состав согласно любому из E10-E16, дополнительно содержащий биоактивное средство.
- E18) Предварительный состав согласно E17, где биоактивное средство нуждается в хранении в холодильной камере, или биоактивное средство требует хранения в холодильной камере.
- E19) Предварительный состав согласно E17 или E18, где биоактивное средство представляет собой пептидное активное средство, такое как пептидное активное средство, содержащее не более 45, например не более 30, аминокислотных остатков.
- E20) Предварительный состав согласно E19, где пептидное активное средство представляет собой циклическое и/или пространственно затрудненное пептидное активное средство.
- E21) Предварительный состав согласно E17-E20, где биоактивное средство представляет собой соматостатин или аналог соматостатина, такой как соматостатин или аналог соматостатина, выбранный из группы, состоящей из SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, пасиреотида и вапреотида или их солей.
- E22) Предварительный состав согласно E17-E20, где биоактивное средство представляет собой октреотид.
- E23) Предварительный состав согласно E17-E20, где биоактивное средство представляет собой SST-14.
- E24) Предварительный состав согласно E10-E23, дополнительно содержащий алкиламмониевую соль EDTA.
- E25) Применение композиции диацилглицерина согласно любому из E1-E9 для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем
- (i) композицию на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9 и
 - (ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель.
- E26) Применение согласно E23, где предварительный состав по сути не содержит композиции на основе диацилглицерина, отличной от композиции на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9.
- E27) Применение согласно E25 или E26 для предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе,

при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев.

- E28) Применение согласно E25-E27, где осадки с длительным периодом распада повторно не растворяются, когда предварительный состав уравнивают при комнатной температуре в течение периода, составляющего один час.
- E29) Способ предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе, содержащем
- (i) композицию на основе диацилглицерина и
 - (ii) по меньшей мере один биосовместимый органический растворитель;
- при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев; при этом указанный способ включает формирование указанного предварительного состава с использованием композиции на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9.
- E30) Способ согласно E29, отличающийся тем, что указанный предварительный состав формируют с использованием композиции на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9 в качестве единственного диацилглицерина в предварительном составе.
- E31) Способ согласно E29 или E30, отличающийся тем, что осадки с длительным периодом распада повторно не растворяются, когда предварительный состав уравнивают при комнатной температуре в течение периода, составляющего один час.
- E32) Предварительно заполненный контейнер, состоящий из стеклянного цилиндра и стопора, объем которого определяется пространством, ограниченным стеклянным цилиндром и стопором, и при этом указанный объем по меньшей мере частично заполнен предварительным составом согласно E10-E24.
- E33) Предварительно заполненный контейнер согласно E32, который представляет собой предварительно заполненный шприц или предварительно заполненный картридж.
- E34) Предварительно заполненный стеклянный шприц, предварительно заполненный составом на основе липидов, который состоит из цилиндра шприца, имеющего внутреннюю поверхность, где часть внутренней поверхности цилиндра шприца,

- находящаяся в постоянном контакте с составом на основе липидов, по сути не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества.
- E35) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E34, где часть внутренней поверхности цилиндра шприца, находящаяся в постоянном контакте с составом на основе липидов перед введением, по сути не содержит никакого предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона.
- E36) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E34 или E35, где состав на основе липидов образует или способен образовывать по меньшей мере одну жидкокристаллическую фазовую структуру при контакте с избытком водной жидкости.
- E37) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E34-E36, где состав на основе липидов содержит диациллипид.
- E38) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E34-E37, где состав на основе липидов содержит диацилглицерин.
- E39) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E34-E39, где состав на основе липидов содержит композицию на основе диацилглицерина согласно любому из E1-E9.
- E40) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E34-E40, где состав на основе липидов дополнительно содержит биоактивное средство.
- E41) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E40, где биоактивное средство нуждается в хранении в холодильной камере.
- E42) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E40 или E41, где биоактивное средство представляет собой пептидное активное средство, такое как пептидное активное средство, содержащее не более 45, например не более 30, аминокислотных остатков.
- E43) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E42, где пептидное активное средство представляет собой циклическое и/или пространственно затрудненное пептидное активное средство.
- E44) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E40-E43, где биоактивное средство представляет собой соматостатин или аналог соматостатина, такой как соматостатин или аналог соматостатина, выбранный из группы, состоящей из SST-14, SST-28, октреотида, ланреотида, пасиреотида и вапреотида или их солей.

- E45) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно E40-E44, где биоактивное средство представляет собой октреотид или его соль, предпочтительно октреотида хлорид.
- E46) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E40-E45, где состав на основе липидов представляет собой предварительный состав согласно любому из E10-E24.
- E47) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E40-E46, имеющий силу отрыва не более 35 Н, например не более 30 Н, не более 25 Н, не более 20 Н, не более 15 Н, не более 10 Н или не более 5 Н.
- E48) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E40-E46, имеющий силу отрыва от 5 до 25 Н.
- E49) Предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E40-E48, имеющий силу трения скольжения не более 35 Н, например не более 30 Н, не более 25 Н, не более 20 Н, не более 15 Н, не более 10 Н или не более 5 Н.
- E50) Способ введения предварительного состава согласно любому из E10-E24 пациенту, нуждающемуся в этом, отличающийся тем, что шприц, содержащий предварительный состав, выдерживают при температуре от 2°C до 8°C в течение около 1 ч. перед введением и обеспечивают уравнивание при комнатной температуре в течение около 1 часа перед введением.
- E51) Способ согласно E50, отличающийся тем, что в предварительном составе не наблюдают видимой мутности во время введения.
- E52) Способ согласно E50 или E51, отличающийся тем, что шприц нагревают до температуры тела (например, посредством контакта с телом человека, такого как удержание в руке) в течение 1–10 минут перед введением.
- E53) Способ согласно любому из E49-E52, отличающийся тем, что шприц поворачивают в руке по дуге, соответствующей около 45–180°, от 5 до 50 раз (например, около 10–20 раз) перед введением.
- E54) Способ согласно любому из E49-E53, отличающийся тем, что указанный шприц представляет собой предварительно заполненный стеклянный шприц согласно любому из E34-E48.

ПРИМЕРЫ

Материалы

Все материалы, использованные в примерах, были получены из коммерческих источников и были фармакопейной степени чистоты, где применимо, или наивысшей доступной степени чистоты. Во всех примерах используются следующие сокращения:

EtOH	этанол (99,7% Евр. фарм.)
GDO	глицериндиолеат (Cithrol GDO HP-SO-(LK) производства Croda)
OCT(Cl)	октреотида гидрохлорид
PG	пропиленгликоль (Евр. фарм.)
SPC	соевый фосфатидилхолин (Lipoid S100 производства Lipoid)

Общие методики

Получение 1,3-глицериндиолеата (1,3-GDO)

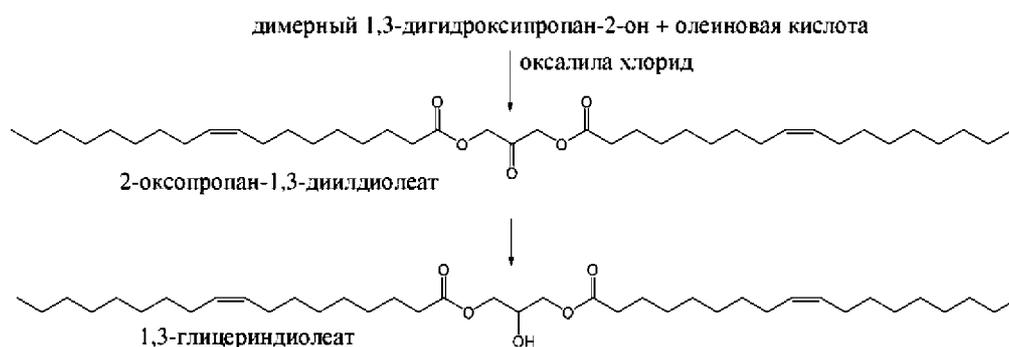


Схема 1

1 эквивалент олеиновой кислоты (чистота 99%) растворяли в дихлорметане и выдерживали в инертной атмосфере (N₂) при температуре приблизительно 23°C. Температуру доводили до 15°C и поддерживали при 15–20°C в течение 25 мин. при добавлении по каплям 1,5 эквивалента оксалилхлорида. Смесь перемешивали в инертной атмосфере азота в течение ночи. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли, а оставшийся остаток добавляли к перемешиваемой в инертной атмосфере (N₂) суспензии дихлорметана, содержащей 0,45 эквивалента димерного 1,3-дигидроксипропан-2-она, 0,5 эквивалента пиридина, 0,25 эквивалента DMAP. Реакционную смесь выдерживали при 20°C в течение 15 ч., после чего образовавшийся гидрохлорид пиридина удаляли посредством фильтрации и промывали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали 5% раствором хлорида натрия, 5% раствором карбоната натрия, 0,1 М

раствором хлористоводородной кислоты, а затем снова 5% раствором хлорида натрия. Раствор высушивали и выпаривали, получая полутвердое вещество, которое растирали с метанолом и затем охлаждали в течение ночи. Собранные твердые вещества перекристаллизовывали из изопропилового эфира и метанола с получением 2-оксопропан-1,3-диилдиолеата (чистота 98,5% согласно результатам HPLC).

Полученный 2-оксопропан-1,3-диилдиолеат растворяли в 500 мл тетрагидрофурана и добавляли 20 мл воды, затем охлаждали до 5°C при постепенном добавлении боргидрида натрия, поддерживая температуру около 5-10°C. Реакцию контролировали с помощью HPLC и после завершения реакции добавление боргидрида натрия прекращали, растворитель удаляли и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды перекристаллизовывали из гексана с получением 1,3-глицериндиолеата (чистота 98,5% согласно результатам HPLC).

Изомеризация 1,3-GDO

Полученный 1,3-глицериндиолеат превращали в смесь 1,2- и 1,3-глицериндиолеата в присутствии протонного растворителя путем разбавления 1,3-глицериндиолеата приблизительно 75 об. % этанолом, и нагревали смесь до приблизительно 70°C в течение 24 часов для получения соотношения, составляющего приблизительно 1,9 (1,3-GDO/1,2-GDO). Необязательно 1,3-глицериндиолеату позволяли достичь равновесия в течение 4 дней в присутствии 50% этанола и при 40°C.

Смесь 1,2- и 1,3-глицериндиолеата имела чистоту 98%, содержала не более чем (NMT) 2% (по площади) ненасыщенных жирных кислот (сумма C18:2, C18:3 и C20:1) и содержала NMT 1% (по площади) насыщенных жирных кислот (сумма C16:0, C18:0 и C20:0), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22. "Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии", Европейская фармакопея 9.0 (значения представлены в процентах от площади пика соответствующего метилового сложного эфира), т. е. в состав жирных кислот входило по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1).

Пример 1. Стабильность при хранении предварительных составов, содержащих композицию на основе диацилглицерина

Исходный раствор на основе липидов получали путем взвешивания соевого фосфатидилхолина (SPC), смеси 1,2- и 1,3-глицериндиолеата (GDO), полученной выше, этанола (EtOH) и пропиленгликоля (PG), после чего оставляли перемешиваться в смесителе вертикального типа до однородного состояния. Конечный состав получали путем добавления исходного раствора на основе липидов к взвешенному порошку хлорида октреотида (ОСТ (Cl)), после чего флакон продували азотом и оставляли перемешиваться в смесителе вертикального типа до однородного состояния. Затем состав стерилизовали фильтрованием при давлении 3 бар, после чего разделяли на флаконы и, наконец, продували азотом. Заполнение предварительно заполненных шприцев осуществляли путем добавления приблизительно 0,5 г состава в каждый шприц с использованием одноразовой пипетки в условиях воздуха и температуры окружающей среды. Стопор (например, коммерчески доступный стопор BD или West) устанавливали с помощью металлической проволоки, чтобы его разместить с помощью штока поршня, который позже отсоединяли. Пузырьки газа (воздуха) в шприцах были по возможности сведены к минимуму. Затем шприцы помещали в климатические камеры и извлекали образцы в указанные моменты времени для визуального осмотра и анализа HPLC. Все шприцы предварительно смазывали силиконовым маслом, например, коммерчески доступные стеклянные шприцы объемом 1 мл, такие как шприцы, продаваемые Gerresheimer, Schott и BD (**Becton, Dickinson and Company**). Сравнительные композиции получали, как указано выше, за исключением того, что GDO из коммерческого источника (Cithrol GDO HP-SO- (LK) производства Croda) использовали вместо описанного GDO, полученного выше.

Кроме того, образцы (3-10) получали с использованием аналогичных методик, но с включением других вспомогательных веществ, и необязательно без активного средства (хлорид октреотида), и включены в таблицу 1.

Таблица 1. Состав (вес. %)

№ образца	Активное средство	SPC	DOPC	GDO (сравнительный)	GDO**	EtOH	PG	WFI
1*	2,4 ОСТ(Cl)	42,3	-	42,3	-	6,5	6,5	-
2	2,4 ОСТ(Cl)	42,3	-	-	42,3	6,5	6,5	-
3*	-	45	-	45	-	10	-	-
4	-	45	-	-	45	10	-	-
5*	-	39	-	39	-	12	-	10
6	-	39	-	-	39	12	-	10
7*	-	-	45	45		10		
8	-	-	45	-	45	10		
9*	-	42,5	-	42,5	-	7,5	7,5	
10	-	42,5	-	-	42,5	7,5	7,5	

*сравнительный

** состав жирных кислот, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1)

Образцы хранили в условиях холодильной камеры при температуре 2-8°C, 15°C, 25°C/60% RH, 40°C/75% RH.

Из образцов 1-10 отбирали экстракты в день 0, через 1, 3, 6, 12 и 14 месяцев. Экстракты образцов, которые хранили при температуре 15°C, 25°C/60% RH, 40°C/75% RH, оставались прозрачными и однородными на протяжении всего периода испытаний. Экстракты образцов, которые хранили при температуре 2-8°C, часто замораживали, проверяли визуально и исследовали в поляризованном свете. Результаты проверки образцов, хранившихся в условиях холодильной камеры, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

№ образца	День 0	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	14 месяцев
1*	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует
2	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
3*	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует
4	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
5*	Соответствует	Не соответствует				
6	Соответствует	Не соответствует				
7*	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует
8	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует
9*	Соответствует	Соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует
10	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует	Соответствует

*сравнительный

При проверке охлажденных экстрактов оказалось, что составы, полученные с использованием традиционного GDO, содержали осадок после оттаивания и/или образцы

проявляли мутность или опалесценцию. Осадки представляли собой кристаллы зернообразной формы, расположенные возле стопора и стеклянных стенок.

На фигуре 1 показан предварительно заполненный шприц, предварительно заполненный образцом № 2, который хранили при 5°C в течение 14 месяцев, сфотографированный в поляризованном свете. Фотографии сделаны через 0, 5, 15 и 30 минут после извлечения из климатической камеры. Следует отметить, что белые пятна, наблюдаемые на заднем плане, не присутствуют в составе, и что состав выглядел полностью прозрачным при уравнивании в течение 15 мин. при комнатной температуре.

Анализ других образцов (3-10), хранившихся при температуре 2-8°C, показал присутствие осадков, которые, как правило (но не всегда), повторно растворялись в течение нескольких часов при комнатной температуре, однако в некоторых количествах образца осадок, мутность и/или опалесценция оставались. Некоторые образцы, хранившиеся при температуре 5°C и 15°C, показали опалесценцию при часовой проверке после кондиционирования при комнатной температуре. Опалесценция, как правило, была более выраженной в сравнительных образцах. В таблице 2 "не соответствует" указывает на то, что образец содержал осадок или не соответствовал по другим очевидным причинам, таким как слишком большая мутность, опалесценция не считалась полным несоответствием. Таким образом, пример 1 иллюстрирует применение диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0, который обеспечивает существенное улучшение при хранении в условиях холодильной камеры. Некоторые образцы опалесцировали, что мотивировало на их дальнейшее исследование с целью получения сопоставимых составов на основе липидов, пригодных для хранения при низкой температуре, например при температуре 2-8°C.

Анализ HPLC экстрактов образцов № 1 и 2 показал, что активное средство находилось в пределах спецификации для всех образцов, и что распад активного средства был замедлен хранением в холодильной камере так, что осталось более 90% исходного содержания, что указывает на более длительную стабильность при хранении.

Пример 2. Исследование мутности и опалесценции

Мутность и/или опалесценция появились в некоторых образцах, полученных в примере 1, хотя при рассмотрении предварительных составов, идентичных таковым в примере 1, хранившихся в стеклянных флаконах в условиях холодильной камеры, было неожиданно замечено, что предварительные составы не проявляли опалесценции при визуальном осмотре. В отличие от шприцев стеклянные флаконы не содержали предварительно нанесенного смазывающего вещества (силиконового масла). Традиционно, стеклянные шприцы обрабатывают смазывающим веществом, таким как силиконовое масло, чтобы обеспечить приемлемую силу при инъекции, которая обеспечивает, например, самостоятельное введение и гарантию совместимости с автоинжектором (например, с учетом времени инъекции). Для разработки приемлемого состава на основе липидов, подходящего для хранения в условиях холодильной камеры, были выполнены дополнительные исследования.

Следующие предварительные составы без активных средств были получены, как описано в примере 1, и около 0,2 мл было залито в стеклянные шприцы объемом 1 мл, не содержащие предварительно нанесенного силиконового масла. Шприцы закупоривали поршнями, например подходящими плунжерами, продаваемыми BD или West.

Таблица 3

№ образца	Активное средство	SPC	DOPC	GDO ¹	GDO ²	EtOH	PG	EDTA ³	EDTA ⁴	ETA
11	-	43,8	-	43,8	-	10,5	-	2,0	-	-
12*	-	43,8	-	43,8	-	10,5	-	2,0	-	-
13	-	43,8	-	-	43,8	10,5	-	2,0	-	-
14*	-	43,8	-	-	43,8	10,5	-	2,0	-	-
15	-	45,0	-	45,0	-	10,0	-	-	0,01	0,008
16*	-	45,0	-	45,0	-	10,0	-	-	0,01	0,008
17	-	44,9	-	44,9	-	10,0	-	-	0,1	0,08
18*	-	44,9	-	44,9	-	10,0	-	-	0,1	0,08
19	-	45,0	-	-	45,0	10,0	-	-	0,01	0,008
20*	-	45,0	-	-	45,0	10,0	-	-	0,01	0,008
21	-	44,9	-	-	44,9	10,0	-	-	0,1	0,08
22*	-	44,9	-	-	44,9	10,0	-	-	0,1	0,08
23	-	-	45,0	45,0	-	10,0	-	-	0,01	0,008
24*	-	-	45,0	45,0	-	10,0	-	-	0,01	0,008
25	-	-	44,9	44,9	-	10,0	-	-	0,1	0,08
26*	-	-	44,9	44,9	-	10,0	-	-	0,1	0,08
27	-	-	45,0	-	45,0	10,0	-	-	0,01	0,008
28*	-	-	45,0	-	45,0	10,0	-	-	0,01	0,008
29	-	-	44,9	-	44,9	10,0	-	-	0,1	0,08
30*	-	-	44,9	-	44,9	10,0	-	-	0,1	0,08
31	-	42,5	-	42,5	-	7,5	7,5		0,01	0,008
32*	-	42,5	-	42,5	-	7,5	7,5		0,01	0,008
33	-	42,4	-	42,4	-	7,5	7,5		0,1	0,08
34*	-	42,4	-	42,4	-	7,5	7,5		0,1	0,08
35	-	42,5	-	-	42,5	7,5	7,5		0,01	0,008
36*	-	42,5	-	-	42,5	7,5	7,5		0,01	0,008
37	-	42,4	-	-	42,4	7,5	7,5		0,1	0,08
38*	-	42,4	-	-	42,4	7,5	7,5		0,1	0,08

* традиционный предварительно смазанный стеклянный шприц (силиконовое масло)

¹ сравнительный

² состав жирных кислот, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты

(18:1)

³ Цитратный буфер, содержащий 0,5 мг/мл натриевой соли EDTA

⁴ Системы, практически не содержащие воды, в которых EDTA солюбилизируется в системе на основе липидов с использованием этаноламина (ETA), например, как описано в WO2018/060213

Образцы оценивали визуально, как описано в примере 1, и, например, образцы 11-14 хранили при температуре 2-8°C в течение 16 месяцев, а затем проверяли визуально, и результаты представлены в таблице 4 и на фигурах 4 и 5.

Таблица 4.

№ образца	Внешний вид при 5°C	Наблюдение 1	Наблюдение 2	Наблюдение 3	Наблюдение 4	Наблюдение 5
11	твердое вещество	15-30 мин.: Жидкость. Мутность	2 ч.: Мелкие частицы (фигура 4, слева)	7 ч.: Опалесцирующий образец, который содержит осадок,	24 ч.: Опалесцирующий образец, который содержит осадок	96 ч.: Опалесцирующий образец, который содержит осадок
12	твердое вещество	15-30 мин.: Жидкость. Осадок	2 ч.: Прозрачный образец, содержащий осадок (фигура 4, справа)	7 ч.: Прозрачный образец, содержащий осадок	24 ч.: Прозрачный образец, содержащий осадок	96 ч.: Прозрачный образец, содержащий осадок
13	Твердое вещество	15-30 мин.: жидкость, Прозрачная и однородная	2 ч.: Прозрачная и однородная (фигура 5, справа)	7 ч.: Прозрачная и однородная	24 ч.: Прозрачная и однородная	96 ч.: Прозрачная и однородная
14	Твердое вещество	15-30 мин.: Жидкость. Опалесцирует.	2 ч.: Опалесцирует. (фигура 5, слева)	15-30 мин.: Жидкость. Опалесцирует.	2 ч.: Опалесцирует. (фигура 5, слева)	15-30 мин.: Жидкость. Опалесцирует.

Образцы 11 и 12 содержат осадок и являются неприемлемыми. Образец 13 уже при первом наблюдении считался приемлемым для введения, тогда как образец 14 характеризовался опалесценцией на протяжении всей оценки.

Пример 3. Определение силы, необходимой для инъекции

Типичные устройства для инъекций обеспечивают силу до около 20-25 Н. Для определения подходящих конфигурации состава, иглы, объема, механизма инъекции и времени инъекции можно проводить исследования с использованием соответствующих образцов. Подходящими являются способы, основанные на ISO 11040. Определение характеристик иглы выполняется в соответствии с ISO 9626:2016.

Предварительно заполненный шприц, содержащий 1 мл состава на основе липидов с контролируемым высвобождением (плацебо или содержащий активное средство) без смазывающего вещества на основе силикона (несиликонизированный), помещают в установку для испытания материалов с датчиком силы 100 Н. Шток поршня устанавливают без перемещения стопора поршня (смазан), чтобы избежать нарушения измерения "силы отрыва". После снятия колпачка иглы испытание запускают со скоростью, выбранной для обеспечения доставки правильной дозы в указанный период. Необходимую нагрузку измеряют с течением времени до тех пор, пока стопор поршня не войдет в контакт с заплечиком цилиндра шприца, после чего испытание останавливают. Силу отрыва определяют с использованием максимальной силы в таблице сил в диапазоне хода от 0 мм до ≤ 5 мм, а силу трения скольжения рассчитывают исходя из средней силы между концом периода отрыва и непосредственно перед концом хода плунжера, в качестве альтернативы, для расчета силы трения скольжения используют максимальную силу от момента непосредственно после конца периода отрыва до момента непосредственно перед концом хода поршня.

Испытания составов на основе липидов с контролируемым высвобождением показали, что такие составы полностью согласуются с установленной теорией Хагена-Пуазейля. В этой теории время инъекции линейно зависит от вязкости, длины иглы и объема наполнения; время инъекции зависит от четвертой степени внутреннего диаметра шприца (цилиндра) и обратно пропорционально остаточной силе и внутреннему диаметру иглы в четвертой степени.

Поскольку составы хорошо согласуются с теорией Хагена-Пуазейля, можно рассчитать значения средней силы доставки (силу трения скольжения), необходимые для различных значений вязкости, значения времени доставки и диаметры игл, и разработать модель. Примеры, основанные на разработанной модели, представлены в таблице ниже.

Расчетная сила трения скольжения	Вязкость при 25°C	Объем	Игла	Время
9 Н	400	1 мл	С ультратонкими стенками 22G	15 с
20 Н	300	1 мл	С тонкими стенками 23G	15 с
20 Н	900	1 мл	С ультратонкими стенками 22G	15 с
27 Н	400	1 мл	С тонкими стенками 23G	15 с

Изменение времени инъекции в зависимости от силы трения скольжения для различных значений вязкости в диапазоне от 100 до 1000 мПа с показано на фигуре 2a (ультратонкие стенки 22G) и фигуре 2b (тонкие стенки 23G).

Силу отрыва определяли как максимальную силу при перемещении стопора поршня внутри цилиндра шприца в диапазоне от 0 мм до ≤ 5 мм. Сила отрыва для вышеупомянутого предварительно заполненного шприца, содержащего 1 мл состава на основе липидов с контролируемым высвобождением, приводила к значениям силы отрыва, которые хорошо согласовывались с расчетной силой трения скольжения, т. е. как показано на фигуре 3, и считалась подходящей для самостоятельного введения или использования в автоинжекторе

Сравнительное испытание было проведено с соответствующими пустыми шприцами без смазывающего вещества на основе силикона. Испытание было остановлено, потому что

силы 45 Н было недостаточно для обеспечения требуемой силы отрыва и силы трения скольжения, достаточной для инъекции в воздух (т. е. поршень шприца не прошел требуемое расстояние). Большую силу не применяли из-за риска разбить стеклянный шприц. Силу отрыва можно проанализировать в соответствии с ISO11040-4:2015 (стеклянные цилиндры для инъеклируемых лекарственных средств).

Аналогичное испытание было проведено с использованием несиликонизированного шприца с цилиндром, содержащим воду, который снабжен иглой с ультратонкими стенками 22G и несмазанным стопором. Сила 45 Н была достигнута без полной инъекции в воздух.

Испытание было повторно проведено с использованием цилиндра несиликонизированного шприца, заполненного водой, с использованием иглы с ультратонкими стенками 22G и стопора, смазанного силиконовым маслом. Результаты демонстрируют, что инъекция в воздух с помощью несиликонизированного цилиндра, но силиконизированного стопора возможна, однако требуются большие значения силы. Были получены значения силы отрыва около 13, 20 и 18 Н, соответственно (ход поршня 0,5, 1 и 5 мм/с), и с учетом низкой вязкости воды эти значения считаются высокими.

Заполнение несмазанного шприца композицией на основе липидов, раскрытой в данном документе, действительно отвечало требованиям к силе отрыва, а также к силе трения скольжения. Таким образом, было обнаружено, что шприц не содержащий силиконового масла, наполненный композицией на основе липидов, как описано в данном документе, который укупорен стопором поршня, предпочтительно со смазывающим веществом, обеспечивает хранение при 2-8°C в течение длительного периода времени без появления видимых осадков и/или мутности, например опалесценции после восстановления при комнатной температуре. Кроме того, такой предварительно заполненный шприц не требовал чрезмерного силы при инъекции, чтобы ввести определенное количество композиции на основе липидов, например 0,1-3 мл, в течение приемлемого периода времени, например 3-25 с, например 5-20 с, например 5-15 с. Пример значения силы, необходимой для того, чтобы с помощью поршня ввести состав, составляет 5-25 Н, например 8-20 Н. Предварительно заполненные шприцы, описанные в данном документе, действительно отвечали общей цели, позволяющей хранить при низкой температуре шприцы, содержащие активные средства, требующие такого низкотемпературного хранения (например, 2-8°C), тогда как инъектируемость и соответствие продукта (без

осадка и прозрачные жидкости) были обеспечены аспектами и вариантами осуществления, описанными в данном документе.

Формула изобретения

1. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, где по меньшей мере внутренняя поверхность стекланныго шприца или стекланныго картриджа находится в контакте с предварительным составом на основе липидов, и указанная внутренняя поверхность не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества на основе силикона, и при этом предварительный состав на основе липидов содержит
 - a) 20–80 вес. % диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0;
 - b) 20–80 вес. % фосфолипида;
 - c) 1–30 вес. % растворителя;
 - d) биоактивное средство;где a) и b) составляют по меньшей мере 94 вес. % от общего содержания липидов в предварительном составе на основе липидов, а предварительный состав на основе липидов представляет собой прозрачную жидкость, имеющую вязкость менее 1000 мПа·с при 20°C, и по сути не содержит видимых осадков, определяемых в соответствии со статьей <790> USP, после хранения в течение по меньшей мере 1 месяца при температуре, которая меньше или равняется 10°C, например 0°C–10°C, например 2°C–8°C, и последующего уравнивания при комнатной температуре в течение периода, составляющего по меньшей мере один час.
2. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по п. 1, содержащий или состоящий из не более чем (NMT) 6000 частиц, размер которых больше или равняется 10 мкм, и/или NMT 600 частиц, размер которых больше или равняется 25 мкм, как определено в соответствии со статьей <788> USP.
3. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по п. 1 или п. 2, где диацилглицерин содержит не более 2 вес. %, например не более 1,5 вес. %, например не более 1 вес. %, например не более 0,5 вес. % моноацилглицерина.

4. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-3, где предварительный состав содержит не более 5 вес. % триацилглицерина, например не более 4 вес. % триацилглицерина, например не более 3 вес. % триацилглицерина.
5. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-4, где фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин (PC), фосфатидилэтаноламин (PE), фосфатидилсерин (PS), фосфатидилинозитол (PI), диолеилфосфатидилхолин и их смеси.
6. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-5, где фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин (PC) или диолеилфосфатидилхолин.
7. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-6, где соотношение диацилглицерина и фосфолипида находится в диапазоне от 20:80 до 80:20, например от 60:40 до 40:60.
8. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-7, где а) и б) составляют по меньшей мере 95 вес. %, например по меньшей мере 96 вес. %, например по меньшей мере 97 вес. % от общего содержания липидов в предварительном составе.
9. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-8, где растворитель выбран из группы, состоящей из этанола, пропиленгликоля (PG), воды для инъекций (WFI), бензилового спирта, диметилсульфоксида (DMSO), N-метил-2-пирролидона (NMP) и их смесей.
10. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-9, где растворитель представляет собой этанол или смесь этанола и пропиленгликоля (PG).

11. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-10, где биоактивное средство представляет собой средство, для которого необходимо хранение при температуре ниже 10°C, например 0–10°C.
12. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-11, где биоактивное средство представляет собой пептидное активное средство, такое как пептидное активное средство, содержащее не более 45, например не более 30, аминокислотных остатков.
13. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-11, где активное средство представляет собой циклическое и/или пространственно затрудненное пептидное активное средство.
14. Стекланный шприц или стекланный картридж, содержащий предварительный состав на основе липидов, по любому из пп. 1-13, где по меньшей мере внутренняя поверхность стеклнного шприца или стеклнного картриджа не содержит предварительно нанесенного смазывающего вещества.
15. Стекланный шприц или стекланный картридж по любому из пп. 1-14, хранящийся по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев, например по меньшей мере 12 месяцев.
16. Стекланный шприц или стекланный картридж по любому из пп. 1-15, в котором не наблюдаются видимые осадки и/или мутность после уравнивания при комнатной температуре в течение периода, составляющего один час.
17. Стекланный шприц или стекланный картридж по любому из пп. 1-16, содержащий от 0,1 до 3 мл, например 0,2-2,5 мл, например 0,4-1,5 мл, предварительного состава на основе липидов.
18. Стекланный шприц или стекланный картридж по любому из пп. 1-17, где поршень, герметизирующий шприц или картридж, характеризуется усилием отрыва не более

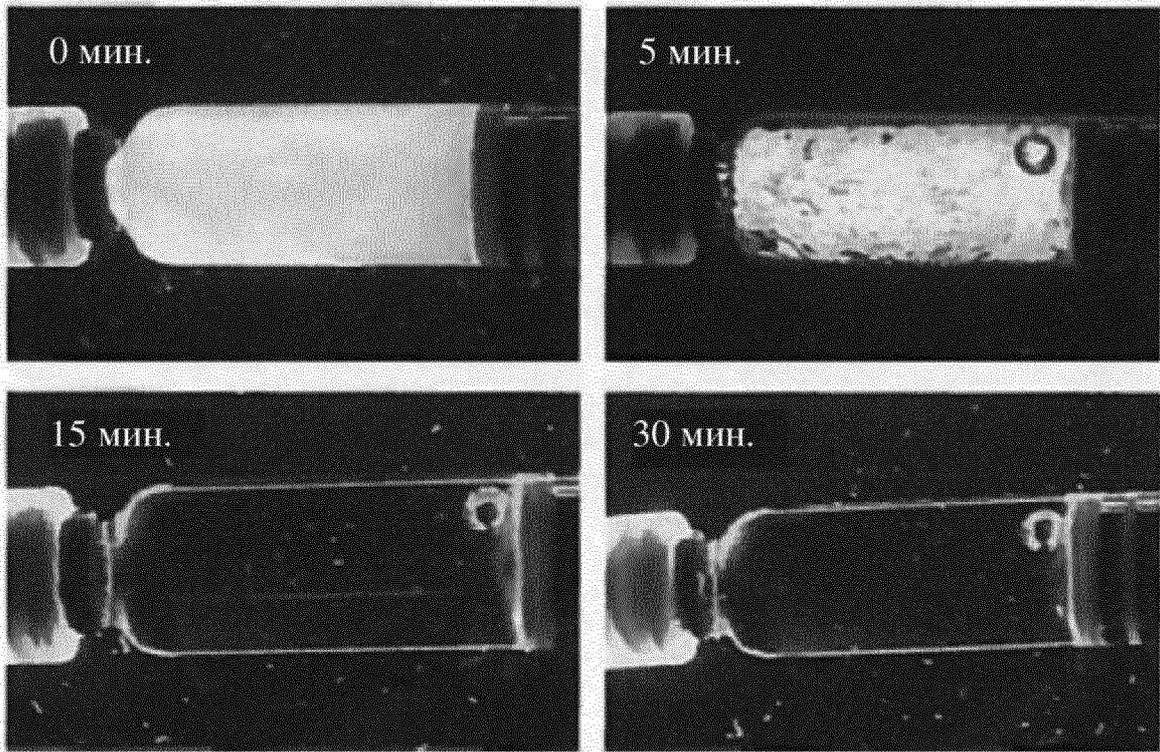
35 Н, например не более 30 Н, не более 25 Н, не более 20 Н, не более 15 Н, не более 10 Н или не более 5 Н.

19. Стеклянный шприц или стеклянный картридж по любому из пп. 1-17, где поршень, герметизирующий шприц или картридж, характеризуется усилием трения скольжения не более 35 Н, например не более 30 Н, не более 25 Н, не более 20 Н, не более 15 Н, не более 10 Н или не более 5 Н.
20. Способ введения предварительного состава на основе липидов, содержащегося в стеклянном шприце или стеклянном картридже по любому из пп. 10-19, пациенту, нуждающемуся в этом, где стеклянный шприц или стеклянный картридж, содержащий предварительный состав, выдерживают при температуре от 2°C до 8°C перед введением и обеспечивают уравнивание при комнатной температуре перед введением.
21. Способ по п. 20, где в предварительном составе не наблюдаются видимые осадки и/или мутность во время введения.
22. Способ по п. 20 или п. 21, где шприц нагревают до температуры тела (например, посредством контакта с телом человека, такого как удержание в руке) в течение 1–10 минут перед введением или уравнивают при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа перед введением.
23. Способ по любому из пп. 20-22, где шприц поворачивают в руке от 5 до 50 раз (например, около 10–20 раз) перед введением.
24. Способ по п. 23, где шприц поворачивают в руке по дуге, соответствующей около 45–180°.

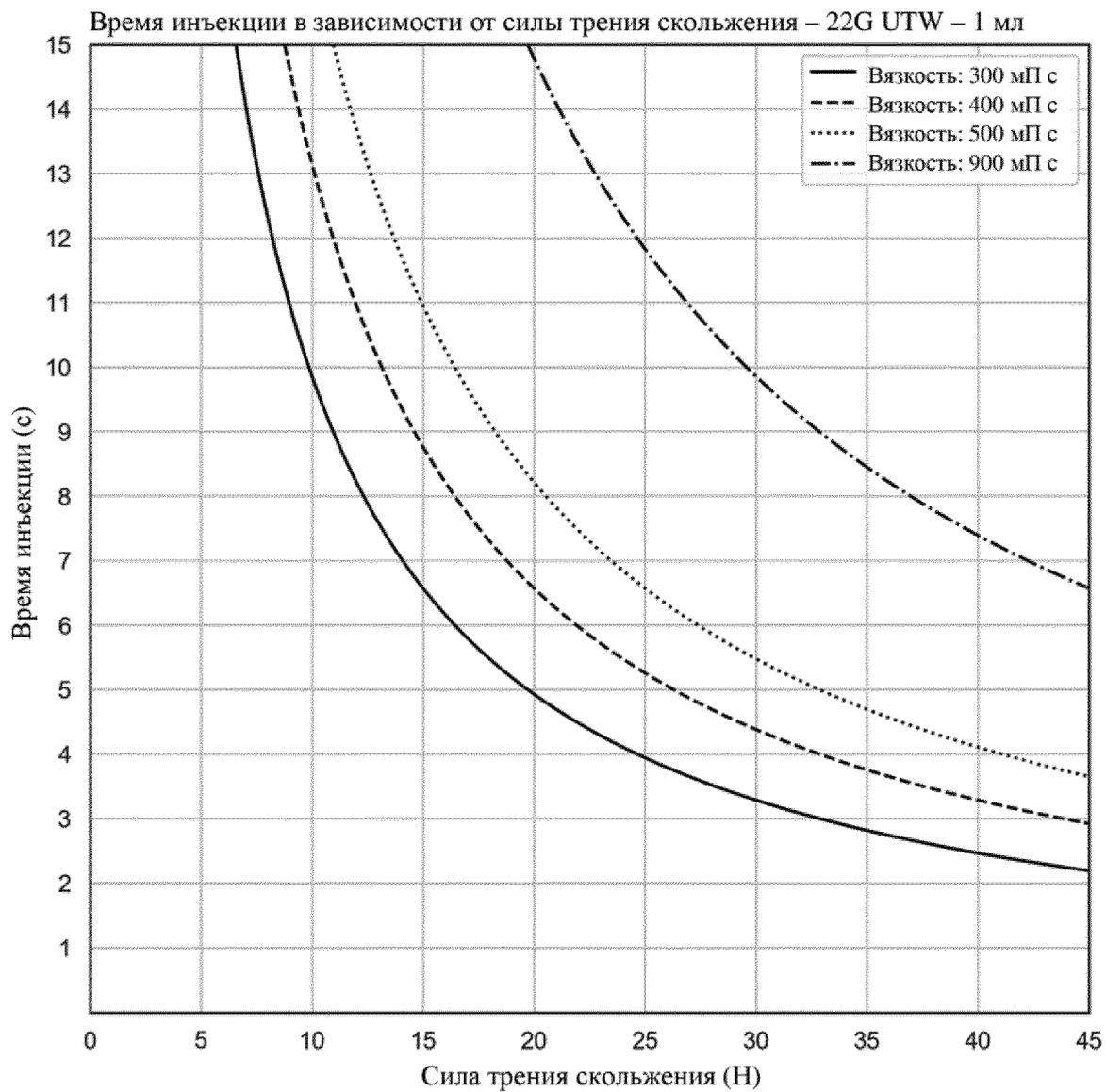
25. Способ предупреждения или уменьшения степени образования осадков с длительным периодом распада в предварительном составе на основе липидов, содержащем

- e) (i) 20–80 вес. % диацилглицерина, имеющего жирнокислотный состав, в который входит по меньшей мере 98% олеиновой кислоты (18:1), как определено в соответствии с методикой C, 2.4.22 (*Определение состава жирных кислот методом газовой хроматографии*), Европейская фармакопея 9.0;
- f) 20–80 вес. % фосфолипида;
- g) 1–30 вес. % растворителя;
- h) биоактивное средство;

при этом указанный предварительный состав хранят при температуре от 0°C до 10°C, например от 2°C до 8°C, в течение периода, составляющего по меньшей мере 24 часа, например по меньшей мере 1 месяц, например по меньшей мере 3 месяца, например по меньшей мере 6 месяцев.

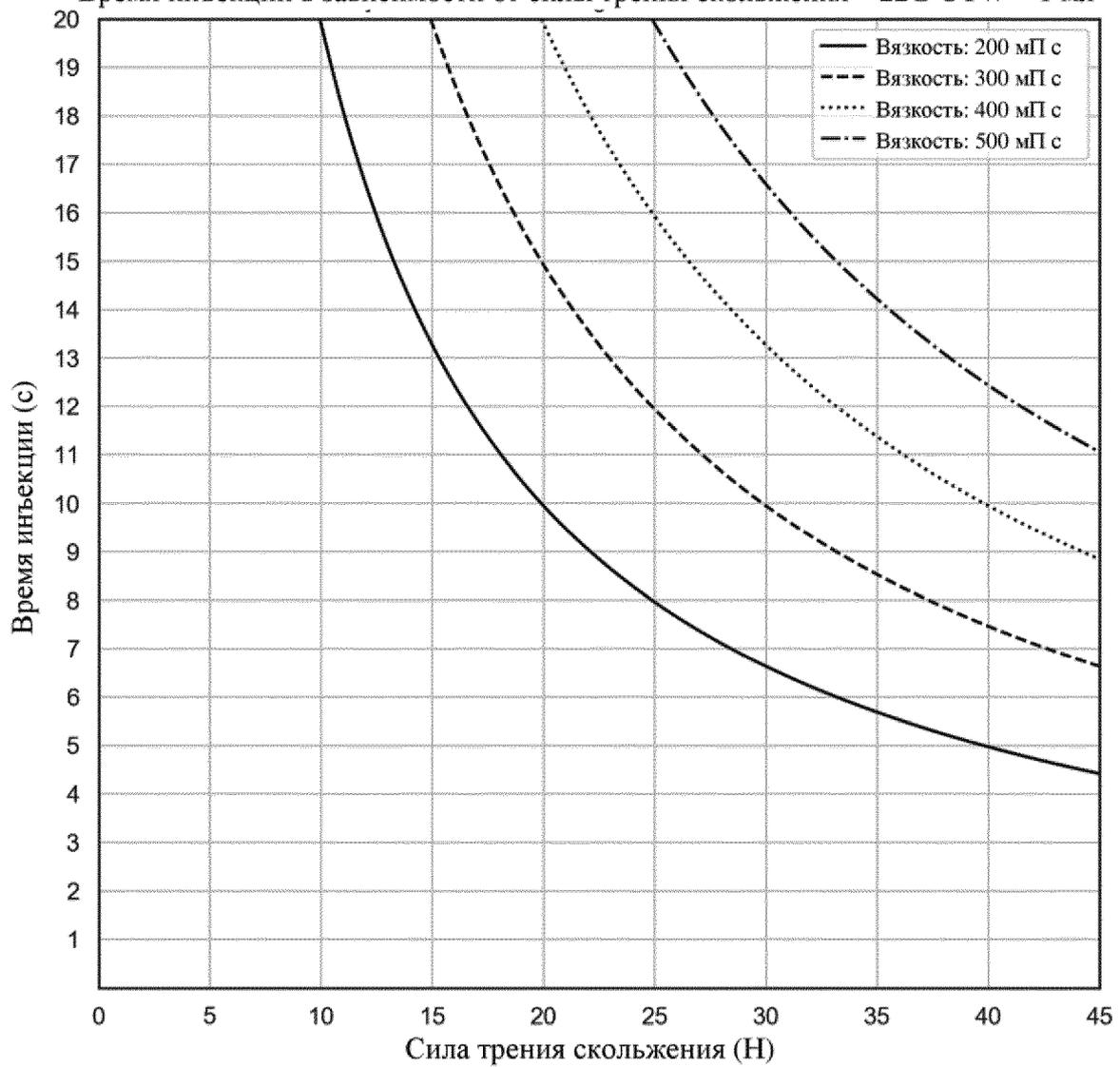


Фигура 1.

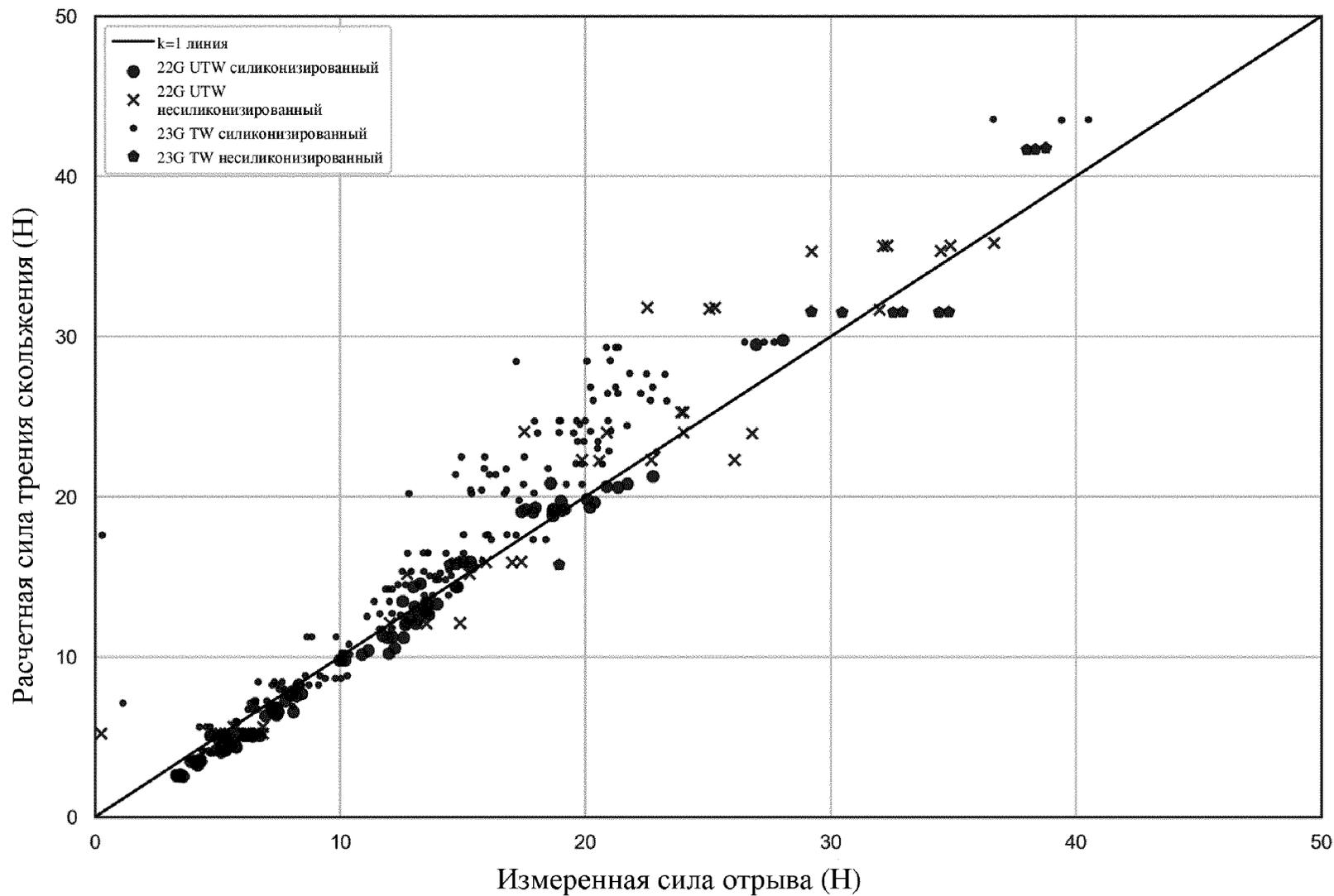


Фигура 2а

Время инъекции в зависимости от силы трения скольжения – 22G UTW – 1 мл



Фигура 2b



Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5