

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290122** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2022.03.17

(22) Дата подачи заявки  
2020.06.11

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)  
*A61K 38/21* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩИЕ КСИЛОГЛЮКАН И СПИРТЫ, ДЛЯ РЕГУЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

---

(31) 102019000009273

(32) 2019.06.21

(33) IT

(86) PCT/EP2020/066181

(87) WO 2020/254179 2020.12.24

(71) Заявитель:  
АЛЬФАСИГМА С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:

Вискоми Джузеппе Клаудио, Маффен  
Паола, Бруно Кристиана, Федеричи  
Маша, Диспенца Клелия, Себатино  
Мариа Антониетта (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Изобретение относится к гелевым композициям, включающим фармацевтически активные ингредиенты. Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 0,1 до 10,0% от общей массы композиции, вместе с первичным спиртом в концентрации от 20,0 до 50,0% от общей массы композиции. Изобретение также относится к способу получения композиции и ее применению при лечении патологий, при которых применимо регулируемое высвобождение активной составляющей части.

**A1**

**202290122**

**202290122**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572010EA/085

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ В ФОРМЕ ГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩИЕ КСИЛОГЛЮКАН И СПИРТЫ, ДЛЯ РЕГУЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ

#### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гелевым композициям, включающим фармацевтические активные ингредиенты.

Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 0,1% до 10,0% вместе со спиртом в концентрации от 5,0 до 50,0% от общей массы композиции.

Изобретение также относится к способу получения композиции и применению указанной композиции при лечении патологий, при которых применимо регулируемое высвобождение активного элемента. Композиция может включать один или несколько фармацевтически или нутрицевтически активных ингредиентов и может быть введена парентеральным, подкожным, вагинальным, трансбуккальным, пероральным, топическим или ректальным путем. Композицию можно вводить, применяя соответствующие медицинские устройства.

#### Уровень техники

В WO 2009/028764 описывается гель для высвобождения белков, полученный из комплекса макромолекул с термообратимым полисахаридом в присутствии соли с высаливающими свойствами. Полученный состав является жидким при комнатной температуре, превращаясь в гель при инъекции, из геля высвобождается белок.

В WO 1999/059549 описываются инъекционные гидрогели на основе эфиров альгинатов, содержащие терапевтический белок и ион металла.

В US 2002/0019336 описывается композиция, содержащая мукополисахарид, такой как хондроитин сульфат или гиалуронат, композицию применяют для высвобождения белков, и образование геля происходит, когда изменяется величина pH.

В статье Miyazaki S. et al. в J. Contr. Rel., 56, 75, 1998, описывается высвобождение индометацина из термообратимых гелей, полученных с помощью частично ферментативно расщепленного ксилоглюкана в концентрациях от 1 мас.% до 2 мас.% в воде или фосфатном буфере при pH 7,2.

Kant A. et al. в Pharmacology online, 2: 28, 2011, описывают образование *in situ* гелей, причем образование геля зависит от изменений температуры, pH, присутствия ионов и ультрафиолетового излучения, что делает возможным высвобождение активного элемента регулируемым путем. Гель может образоваться с синтетическими и природными полимерами, и его можно вводить пероральным, глазным, ректальным, вагинальным путем или путем инъекции. В этом документе сообщается, что когда ксилоглюкан в водных растворах частично расщепляется  $\beta$ -галактозидазой, полученный продукт имеет свойство представлять собой термообратимый гель, причем образование геля происходит путем охлаждения от высоких температур. Такое явление не происходит с нативным

ксилоглюканом.

Гели *in situ* могут включать мукоадгезивные полимеры для высвобождения активных ингредиентов в слизистые оболочки, как описано в EP 3173067.

В EP 1898876 описываются мукоадгезивные композиции, содержащие ксилоглюкан в водном растворе в концентрации от 0,05 мас.% до 5,0 мас.%, вместе с глицерином в концентрациях от 10,0 мас.% до 70,0 мас.%, причем описанные мукоадгезивные композиции находятся в растворе, незрелых яйцеклетках, геле, средстве для спринцевания и спрее. В указанном патенте не описывается образование геля *in situ*.

В JP 6490134 описываются гелевые композиции, содержащие водный раствор ксилоглюкана и по меньшей мере один сахарид и/или спирт. Описанная композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 15,0 мас.%, спирт, выбранный из группы, включающей ди-, три-, тетра-, пента- и гексаосновный спирт в количестве от 10,0 мас.% до 50,0 мас.% и водорастворимый полимер. Описанные композиции относятся к гелевым композициям для применения в косметике и пищевых продуктах, причем целью является сохранение полученного геля во время его хранения.

Todaro S. et al., Chem. in Eng. Trans., 2016; 49:289-294, описывают реологические свойства ксилоглюкана, деполимеризованного излучением высокой энергии. Фракции деполимеризованного ксилоглюкана характеризуются FT-IR и по образованию геля в присутствии различных концентраций этанола.

Pasta S. et al., в "I. materiali biocompatibili per la medicina/Biomaterials for Medicine", 2014 (2014-01-01), Universitas Studiorum, XP055676486, страницы 369-370, описывают образование геля, когда нативный или деполимеризованный ксилоглюкан смешивают с Транскутолом® в соотношении 4:1, и утверждают, что такой гель можно применять в инженеринге тканей для применения людьми.

В фармацевтической области существует усиленная необходимость в поиске новых фармацевтических композиций, способных высвобождать активные ингредиенты регулируемым путем со временем, так, чтобы поддерживать концентрацию в плазме на эффективном уровне, что приводит к снижению числа введений со временем.

С учетом вышеизложенного, целью настоящего изобретения является фармацевтическая или питательная композиция в форме геля для регулируемого высвобождения, содержащая один или несколько активных ингредиентов. Гель образуется непосредственно при контакте между природным полимером ксилоглюканом и спиртом. Фармацевтическую гелевую композицию, включающую активный фармацевтический ингредиент, можно получить путем смешивания компонентов перед применением *in situ* или для получения фармацевтического продукта, который будет храниться при комнатной температуре или в холодильнике.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к композиции в форме геля для регулируемого высвобождения, включающей фармацевтически активный ингредиент.

Композиция включает ксилоглюкан, первичный спирт и один или несколько

активных ингредиентов.

Изобретение раскрывает композицию в форме геля для регулируемого высвобождения, включающую один или несколько фармацевтически активных ингредиентов, ксилоглюкан и первичный спирт, причем ксилоглюкан находится в концентрации от 0,1% до 10,0% от общей массы композиции. Композиция включает первичный спирт, выбранный из группы, включающей 2-(2-этоксиэтокси)этанол (Транскутол®), этанол, пропанол, бутанол, цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетилстеариловый спирт.

В объекте первичным спиртом является 2-(2-этоксиэтокси)этанол (Транскутол®).

Композиция по изобретению может включать один или несколько фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, включающей противовоспалительные, противогрибковые агенты, антибиотики, миметики антибиотиков, факторы роста, обеззараживающие средства, противораковые агенты, белки, пептиды, гумектанты, природные ингредиенты или их смеси.

В одном аспекте композиция включает ксилоглюкан в количестве от 0,1% до 10,0%, 2-(2-этоксиэтокси)этанол в количестве от 5,0% до 50,0% от общей массы композиции вместе с фармацевтически активными ингредиентами. Композиция применима для высвобождения активного ингредиента регулируемым путем с местным и/или системным эффектом.

Изобретение также относится к способу получения композиции, включающему получение водного раствора очищенного ксилоглюкана в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% с раствором первичного спирта в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, причем активный элемент может быть включен в оба раствора, в зависимости от растворимости.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к композиции в форме геля для регулируемого высвобождения, причем гель включает фармацевтически активные ингредиенты, которые высвобождаются регулируемым и эффективным путем.

Композицию по настоящему изобретению получают путем смешивания водного раствора ксилоглюкана (XG) со спиртом, например, первичным спиртом. Фармацевтическую гелевую композицию, включающую фармацевтически активный ингредиент, можно получить путем смешивания двух компонентов непосредственно перед применением *in situ* или для получения фармацевтического продукта, который будет храниться при комнатной температуре или в холодильнике.

Активные фармацевтические ингредиенты, включенные в композицию, могут быть включены в водный раствор ксилоглюкана или в спиртовой раствор в соответствии с их растворимостью без ограничения. Активные ингредиенты также могут храниться как таковые или разведенными в водных растворах с ксилоглюканом или без него и включены в гель во время введения.

Гелевые композиции образуются путем смешивания ксилоглюкана и первичного

спирта, выбранного из 2-(2-этоксиэтокси)этанола, этанола, пропанола, бутанола, цетилового спирта, стеарилового спирта и цетилстеарилового спирта.

В предпочтительном аспекте описываются гелевые композиции, состоящие из ксилоглюкана и 2-(2-этоксиэтокси)этанола, включающие фармацевтически активные ингредиенты.

Ксилоглюкан представляет собой полисахарид, происходящий из семян тамаринда и состоящий из (1-4)- $\beta$ -D-глюкановой цепи, которая имеет (1-6)- $\alpha$ -D-ксилозные связи, частично замещенные (1-2)- $\beta$ -D-галактоксилозой. Ксилоглюкан образует термообратимые гели в воде, когда частично расщеплен  $\beta$ -галактозидазой, и полученный продукт в разбавленных водных растворах имеет свойство образовывать гель в условиях термообратимости. Образование геля возможно, когда удаление галактозы превышает 35%. Кроме того, температура перехода обратно пропорциональна концентрации полимера и удалению галактозы. Такое поведение не происходит с нативным ксилоглюканом. Ксилоглюкан можно получить экстрагированием из растений, таких как растение горох, соя, рис, бамбук или семена тамаринда. Ксилоглюкан, полученный из семян тамаринда, имеет молекулярную массу приблизительно 5000-1000000 Да. Полимер предпочтительно получают экстрагированием щелочными растворами и затем дополнительно очищают путем экстрагирования в кипящей воде, центрифугирования и стерилизации фильтрацией.

Ксилоглюкан, включенный в композицию по настоящему изобретению, является нативным ксилоглюканом, нерасщепленным ферментом, очищенным согласно способу очистки, описанному в EP 1898876, и он включается в концентрации от 0,1% до 10,0% от общей массы композиции.

Гелевая композиция, полученная смешиванием водного раствора ксилоглюкана концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и первичного спирта, выбранного из 2-(2-этоксиэтокси)этанола, этанола, пропанола, бутанола, цетилового спирта, стеарилового спирта и цетилстеарилового спирта, в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.% от композиции, высвобождает активные ингредиенты регулируемым путем.

Согласно изобретению, гелевую композицию получают путем смешивания водного раствора ксилоглюкана концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и первичного спирта, выбранного из 2-(2-этоксиэтокси)этанола, этанола, пропанола, бутанола, цетилового спирта, стеарилового спирта и цетилстеарилового спирта, в концентрации от 20,0% до 50,0% от общей массы композиции.

Гелевая композиция, полученная смешиванием водного раствора ксилоглюкана концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксиэтокси)этанола в концентрации от 5,0% до 50,0% от общей массы композиции, высвобождает активные ингредиенты регулируемым путем.

Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 0,1% до 10,0% от общей массы композиции и 2-(2-этоксиэтокси)этанол в концентрации от 20,0% до 30,0% от общей массы композиции.

Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 1,0% до 5,0% и 2-(2-

этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0% до 50,0% от общей массы композиции.

Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 1,0% до 5,0% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0% до 30,0% от общей массы композиции.

Изменяя количество ксилоглюкана и 2-(2-этоксизтокси)этанола в композиции, возможно получить гели в различном количестве, отличающиеся различной консистенцией и способных модулировать высвобождение активных ингредиентов со временем. Композиция по настоящему изобретению дает возможность иметь гибкую матрицу, применимую для обеспечения регулируемого высвобождения в соответствии с активным элементом, лечением патологии и местом доставки.

Обнаружено, что при добавлении первичного спирта, в частности, 2-(2-этоксизтокси)этанола, в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.% от общей массы композиции к водному раствору ксилоглюкана концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% гель образуется за менее, чем 20 секунд, предпочтительно за 1-10 секунд.

Композиция включает ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.%, предпочтительно от 0,5 мас.% до 8,0 мас.%, предпочтительнее от 1,0 мас.% до 5,0 мас.% от общей массы композиции. Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, характеризуется реологическими свойствами, отличающимися при сравнении от свойств, полученных у композиции, включающей ксилоглюкан (XG) и вторичные спирты в тех же концентрациях.

Гелевая композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0 мас.% до 50,0 мас.%, образует гель в массовых процентах, превышающих 50,0% относительно массы композиции. Кроме того, количество геля, образованного композицией, включающей ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0 мас.% до 50,0 мас.%, превышает количество, полученное при тех же концентрациях из композиции, включающей ксилоглюкан и вторичный спирт, такой как, например, пропиленгликоль.

При количестве ксилоглюкана меньше 0,1% образуется гель в количестве меньше 10,0% относительно массы раствора.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 2,0 мас.% до 5,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 50,0% (мас./мас.), образует гель, отделяющийся от раствора, который находится в количестве, превышающем 60,0% от массы раствора.

Согласно изобретению, композиция может включать 4% (мас./мас.) ксилоглюкана и 50% (мас./мас.) 2-(2-этоксизтокси)этанола.

Согласно изобретению, композиция может включать ксилоглюкан в концентрации от 2,0% (мас./мас.) до 5,0% (мас./мас.) и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 30% (мас./мас.) от общей массы композиции.

Композиции, включающие ксилоглюкан в концентрации от 1,0 мас.% до 5,0 мас.%

и вторичный спирт, такой как пропиленгликоль, в концентрации от 20,0% до 50,0% (мас./мас.), образуют гель, отделяющийся от раствора, в количестве меньше 50,0% от массы раствора, и образование геля требует более длительного времени, чем с 2-(2-этоксизтокси)этанолом.

Гелевую композицию, полученную смешиванием 2-(2-этоксизтокси)этанола в концентрации от 5,0% до 50,0% (мас./мас.) с водным раствором ксилоглюкана концентрации от 0,1% до 10,0% (мас./мас.), получают, смешивая их в течение меньше 20 секунд, предпочтительно меньше 10 секунд.

Реологические параметры применяют для определения характеристик жидкости или твердого вещества. А именно, модули  $G'$  и  $G''$ , соответственно известные как модуль накопления и модуль потерь, являются частотно-зависимыми функциями материала.  $G'$  представляет поведение твердого вещества,  $G''$  поведение жидкости.  $G'$  соответствует деформации в соответствии с типичным свойством упругостью,  $G''$  в соответствии с типичным поведением жидкости.

Композиция по изобретению в форме геля характеризуется модулем накопления ( $G'$ ) большим, чем модуль потерь ( $G''$ ).

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, характеризуется величинами  $G'$ , снижающимися при снижении частоты. Такое свойство сохраняется также через 24 часа.

Композиция по настоящему изобретению характеризуется на время  $T_0$  величинами  $G'$  от 2000 Па до 500 Па при применяемой частоте от 100 рад/с до 0,1 рад/с.

Композиция по настоящему изобретению через 24 часа ( $T_{24}$ ) характеризуется величинами  $G'$  от 3000 Па до 1000 Па при применяемой частоте от 100 рад/с до 0,1 рад/с.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0% до 50,0% (мас./мас), характеризуется на время ноль ( $T_0$ ) величинами  $G''$  от 500 Па до 100 Па при применяемой частоте от 100 рад/с до 0,1 рад/с.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1% до 10,0% (мас./мас) и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0% до 50,0% (мас./мас), характеризуется на момент  $T_{24}$  величинами  $G''$  от 300 Па до 100 Па при применяемой частоте от 100 рад/с до 0,1 рад/с.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрациях, описанных выше, и вторичный спирт, такой как, например, пропиленгликоль, характеризуется величинами  $G'$  меньшими, чем  $G''$ , и оба величинами ниже, чем полученные для композиции, включающей ксилоглюкан и 2-(2-этоксизтокси)этанол, на момент  $T_0$ . Гель, содержащий пропиленгликоль, формируется за более длительное время, чем гель, содержащий 2-(2-этоксизтокси)этанол, и образовавшийся гель характеризуется более слабой формой. Это подтверждается величинами  $G'$ , которые ниже величин, полученных с 2-(2-этоксизтокси)этанолом как на момент  $T_0$ , так и через 24 часа.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, характеризуется величинами вязкости на момент  $T_0$  большими, чем величины, полученные для композиции, включающей ксилоглюкан и пропиленгликоль в тех же концентрациях.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, на момент  $T_0$  характеризуется величинами вязкости, колеблющимися от  $1 \times 10^{10}$  до  $2 \times 10^3$  мПа, когда применяют сдвиговое напряжение со скоростью сдвига от 0 до  $95 \text{ с}^{-1}$ .

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, через 24 часа характеризуется величинами вязкости от  $3 \times 10^7$  до  $1 \times 10^3$  мПа·с, при применении сдвигового напряжения со скоростью сдвига от 0 до  $95 \text{ с}^{-1}$ .

Композиция для сравнения, включающая ксилоглюкан и вторичный спирт, такой как пропиленгликоль, в тех же концентрациях, на момент  $T_0$  показывает величины вязкости меньшие, чем величины, полученные для композиции, содержащей 2-(2-этоксизтокси)этанол. Величины вязкости такой композиции даже через 24 часа более низкие, чем величины для композиции, содержащей 2-(2-этоксизтокси)этанол, по меньшей мере на один порядок величины.

Композиция, включающая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксизтокси)этанол от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, может включать другие спирты или сложные эфиры, которые могут замедлять высвобождение активных составных частей. Такими добавками могут быть, например, природные или синтетические полимеры, растворимые в воде, или не растворяющиеся в воде воски. Такие соединения могут находиться в массовом соотношении от 1:50 до 10:1 относительно ксилоглюкана в водном растворе.

Гели образуются, когда водный раствор ксилоглюкана смешивают с 2-(2-этоксизтокси)этанолом. Поэтому два раствора могут храниться в подходящих контейнерах для использования при необходимости и подготовке образования геля в месте действия путем смешивания ксилоглюкана и 2-(2-этоксизтокси)этанола. Два компонента могут быть доставлены в нужное место путем образования в этом месте геля, способного высвободить активный ингредиент, с использованием системы или медицинского устройства, имеющих два канала или две камеры, содержащих два раствора. В зависимости от его растворимости в воде активное вещество может быть включено в водный раствор ксилоглюкана или в спиртовой раствор 2-(2-этоксизтокси)этанола.

Способ получения композиции согласно изобретению включает стадии

получения водного раствора очищенного ксилоглюкана концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.%, добавления полученного раствора к раствору первичного спирта концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.%, причем активный ингредиент может заключаться в обоих растворах в зависимости от его растворимости.

Растворы смешивают во время использования перед использованием или во время

фазы получения геля для хранения.

Гелевая композиция, содержащая ксилоглюкан в концентрации от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% и 2-(2-этоксипропилокси)этанол в концентрации от 5,0 мас.% до 50,0 мас.% и фармацевтический или питательный ингредиент, причем эти ингредиенты немедленно включаются в гель, способствует их стабильности, избегая возможных проблем деградации.

Гелевые композиции, включающие от 0,1 мас.% до 10,0 мас.% ксилоглюкана и от 5,0 мас.% до 50,0 мас.% 2-(2-этоксипропилокси)этанола, могут включать один или несколько фармацевтически активных ингредиентов, выбранных из группы, включающей противовоспалительные, противогрибковые агенты, антибиотики, миметики антибиотиков, факторы роста, обеззараживающие средства, противораковые агенты, белки, пептиды, гумектанты и природные ингредиенты или их смесь.

Гелевая композиция применима для высвобождения пептидов, белков и любого другого активного ингредиента, который может расщепляться, когда хранится в композиции с другими эксципиентами.

Введения могут происходить энтеральным (пероральным, сублингвальным, ректальным), парентеральным (подкожным, интрадермальным), чрескожным путем. Композиции также можно вводить вагинально, назально или через орофарингеальную слизистую оболочку.

Например, данную композицию можно применять для введения лекарств, которые легко достигают места, пораженного, например, воспалением или инфекцией, травмой, дегидратацией. Композиции также могут включать, например, рекомбинантные белки, такие как человеческий рекомбинантный интерферон (rIFN), rIFN альфа, rIFN бета и rIFN гамма, G-CSF, причем высвобождение происходит регулируемым способом с полным извлечением вводимого количества. Способность композиции по изобретению высвободить активный элемент регулируемым путем показана в экспериментальном примере с использованием rIFN  $\alpha 2b$  в качестве активного элемента, описанном ниже. Количество высвобожденного системой активного IFN измеряют через 1, 3, 5, 24 и 48 часов. Измерения показывают, что через 5 часов общее количество высвобожденного IFN составляет примерно 26%, через 24 часа общее количество высвобожденного IFN составляет примерно 60%, и через 48 часов IFN высвобождается полностью. Такое высвобождение, происходящее за 24 и 48 часов, допускает возможность всегда иметь эффективную концентрацию активного элемента в плазме с меньшим числом введений.

Изобретение также относится к наборам для доставки способами, описанными в настоящем описании. Наборы включают дозы терапевтических агентов в подходящей упаковке.

### **Примеры**

Пример 1. Определение образования геля ксилоглюкана с 2-(2-этоксипропилокси)этанолом

Получают водные растворы ксилоглюкана концентрации 0,4 мас.%, 1,0 мас.%, 3,2

мас.% и 4,0 мас.%.

Растворы ксилоглюкана получают путем смешивания необходимого количества ксилоглюкана с водой и перемешивания до полного растворения.

Растворы ксилоглюкана смешивают с 2-(2-этоксипрокси)этанолом в концентрациях, указанных в таблице, в градуированных пробирках. Через менее, чем 10 секунд после смешивания двух жидкостей наблюдают образование геля. Дополнительно к визуальной оценке определяют количество геля после центрифугирования раствора, и оценивают процент геля в растворе.

Следующая таблица показывает относительные количества компонентов ксилоглюкана, воды и 2-(2-этоксипрокси)этанола, присутствующих в растворе, и количество геля, образовавшегося после смешивания. Процент образовавшегося геля получают относительно общего количества раствора.

Таблица 1

Ксилоглюкан,% (мас./мас.)	Вода, % (мас./мас.)	2-(2-Этоксипрокси) этанол, % (мас./мас.)	Гель, % (мас./мас.)
0,38	94,62	5	1,05
0,3	74,7	25	28,7
0,2	49,8	50	33,3
0,1	24,9	75	20,15
0,02	4,98	95	6,8
0,95	94,05	5	15,2
0,75	74,25	25	54,4
0,5	49,5	50	54,45
0,25	24,75	75	30,55
0,05	4,95	95	13,25
3,04	91,96	5	16,6
2,4	72,6	25	88,15
1,6	48,4	50	50,55
0,8	24,2	75	23,3
0,16	4,84	95	8,35
3,8	91,2	5	40
3	72	25	64,9
2	48	50	44,1
1	24	75	21,55

0,2	4,8	95	5,2
-----	-----	----	-----

Пример 2. Определение образования геля ксилоглюкана с пропиленгликолем (пример для сравнения)

Получают водные растворы ксилоглюкана концентрации 0,4 мас.%, 1,0 мас.%, 3,2 мас.% и 4,0 мас.%. Растворы ксилоглюкана смешивают с пропиленгликолем в концентрациях, указанных в таблице. Растворы ксилоглюкана получают путем смешивания необходимого количества ксилоглюкана с водой и перемешивания до полного растворения.

Растворы ксилоглюкана смешивают с пропиленгликолем в концентрациях, указанных в таблице, в градуированных пробирках. Дополнительно к визуальной оценке определяют количество геля после центрифугирования раствора, и оценивают процент геля в растворе.

В следующей таблице приводятся относительные количества компонентов ксилоглюкана, воды и пропиленгликоля, присутствующих в растворе, и количество геля, образовавшегося после смешивания. Процент образовавшегося геля получают относительно общего количества раствора.

Таблица 2

Ксилоглюкан, % (мас./мас.)	Вода, % (мас./мас.)	Пропиленгликоль, % (мас./мас.)	Гель, % (мас./мас.)
0,38	94,62	5	2
0,3	74,7	25	19,1
0,2	49,8	50	37,65
0,1	24,9	75	35,35
0,02	4,98	95	11,95
0,95	94,05	5	7,5
0,75	74,25	25	33,3
0,5	49,5	50	44,55
0,25	24,75	75	30,75
0,05	4,95	95	12,5
3,04	91,96	5	33,7
2,4	72,6	25	56,25
1,6	48,4	50	70,5
0,8	24,2	75	31,5
0,16	4,84	95	6,1
3,8	91,2	5	27,6

3	72	25	60,8
2	48	50	59,85
1	24	75	33,1
0,2	4,8	95	7,55

Пример 3. Определение модулей  $G'$  и  $G''$  композиции ксилоглюкан - 2-(2-этоксизтокси)этанол

Смешивают 40 мл водного раствора ксилоглюкана концентрации 3,2% (мас./мас.) с 10 мл 2-(2-этоксизтокси)этанола. Растворы загружают в два шприца и экструдуют прямо на пластину реометра и анализируют. Измерения  $G'$  и  $G''$  осуществляют с помощью реометра Anton Paar MCR101, приведенного к температуре 37°C, с использованием конуса с плоскостью 50 мм. Измерения  $G'$  и  $G''$  выполняют на момент  $T_0$  и  $T_{24}$ .

В таблице 3 приводятся величины модулей  $G'$  и  $G''$  с увеличением напряжения.

Таблица 3

Частота	Модуль накопления $G'$ ( $T_0$ )	Модуль потерь $G''$ ( $T_0$ )	Модуль накопления $G'$ ( $T_{24}$ )	Модуль потерь $G''$ ( $T_{24}$ )
[рад/с]	[Па]	[Па]	[Па]	[Па]
100	1150	365,04	1893,4	251,88
63,1	1075,5	320,81	1828,5	233,08
39,8	1007,4	280,35	1761,2	217,48
25,1	951,99	239,27	1695,8	206,21
15,8	896,29	204,54	1636	197,12
10	861,62	175,53	1577,6	191,35
6,31	821,93	154,2	1521,3	185,55
3,98	802,85	129,89	1469,4	184,7
2,51	781,69	120,13	1414,8	181,28
1,58	766,91	113,52	1364,4	177,65
1	764,91	104,86	1308,3	180,72
0,631	766,91	100,94	1258	180,29
0,398	768,6	107,59	1220,1	183,13
0,251	778,46	106,41	1168	182,77
0,158	815,9	109,97	1138	170,4
0,1	1104,5	120,44	1112,2	166,16

Пример 4. Определение модуля накопления ( $G'$ ) и модуля потерь ( $G''$ ) композиции, содержащей ксилоглюкан и пропиленгликоль (пример для сравнения)

Процедуру примера 4 выполняют так же, как примера 3, и измеряют величины модуля накопления ( $G'$ ) и модуля потерь ( $G''$ ) композиции, полученной смешиванием 40 мл водного 3,2 мас.% раствора ксилотглюкана с 10 мл 2-(2-этоксигтокси)этанола.

Таблица 4 показывает величины модулей  $G'$  и  $G''$ , измеренные в момент  $T_0$  и через 24 часа ( $T_{24}$ ).

Таблица 4

Частота	Модуль накопления $G'$ ( $T_0$ )	Модуль потерь $G''$ ( $T_0$ )	Модуль накопления $G'$ ( $T_{24}$ )	Модуль потерь $G''$ ( $T_{24}$ )
[рад/с]	[Па]	[Па]	[Па]	[Па]
100	142,03	175,29	837,43	170,62
63,1	96,606	141,05	799,77	154,67
39,8	62,894	109,66	760,56	139,13
25,1	39,255	82,484	723,26	125,54
15,8	23,506	60,17	687,88	114,27
10	13,355	42,736	658,45	102,08
6,31	7,1791	29,591	631,71	93,689
3,98	3,8704	19,83	602,17	89,072
2,51	1,9388	13,13	581,87	81,43
1,58	0,95303	8,5891	558,19	75,859
1	0,4636	5,5399	539,03	71,59
0,631	0,23673	3,5711	515,81	75,731
0,398	0,12583	2,2806	502,23	66,3
0,251	0,070546	1,4495	484,94	62,991
0,158	0,029126	0,93052	474,18	63,64
0,1	0,029699	0,59432	463,08	68,4

Пример 5. Определение вязкости композиций, включающих ксилотглюкан и 2-(2-этоксигтокси)этанола

Величины вязкости получают с помощью реометра Antoon Paar MCR101 с геометрией плоскости конуса 50 мм, и выполняют измерения при 37°C. В таблице 5 приводятся величины вязкости композиции, полученной смешиванием 40 мл 3,2% (мас./мас.) водного раствора ксилотглюкана с 10 мл 2-(2-этоксигтокси)этанола в момент  $T_0$  и через 24 часа.

Таблица 5

Скорость сдвига (1/с)	Вязкость (мПа·с)	
	T0	T24
0,00958	1,50×10 <sup>7</sup>	2,20×10 <sup>7</sup>
0,0172	6,44×10 <sup>6</sup>	1,30×10 <sup>7</sup>
0,0296	3,58×10 <sup>6</sup>	7,42×10 <sup>6</sup>
0,0509	2,14×10 <sup>6</sup>	4,21×10 <sup>6</sup>
0,0875	1,28×10 <sup>6</sup>	2,41×10 <sup>6</sup>
0,15	7,83×10 <sup>5</sup>	1,41×10 <sup>6</sup>
0,258	4,82×10 <sup>5</sup>	8,45×10 <sup>5</sup>
0,444	2,98×10 <sup>5</sup>	5,25×10 <sup>5</sup>
0,764	1,77×10 <sup>5</sup>	3,31×10 <sup>5</sup>
1,31	1,15×10 <sup>5</sup>	2,12×10 <sup>5</sup>
2,26	69493	1,34×10 <sup>5</sup>
3,88	44152	83993
6,69	27064	48581
11,5	16767	26180
19,8	10496	12586
34	6678,7	5623,9
56,2	4541,5	2649,2
94,3	2995,3	1350

Пример 6. Определение вязкости композиций, включающих ксилоглюкан и пропиленгликоль (пример для сравнения)

Величины вязкости получают с помощью реометра Antoon Paar MCR101 с геометрией плоскости конуса 50 мм, и выполняют измерения при 37°C.

В таблице 6 приводятся величины вязкости композиции, полученной смешиванием 40 мл 3,2% (мас./мас.) водного раствора ксилоглюкана с 10 мл пропиленгликоля на момент T0 и через 24 часа.

Таблица 6

Скорость сдвига (1/с)	Вязкость (мПа·с)	
	T0	T24
0,00991	1,12×10 <sup>6</sup>	4,46×10 <sup>6</sup>
0,0171	1,01×10 <sup>6</sup>	3,39×10 <sup>6</sup>

0,0295	8,67×10 <sup>5</sup>	2,30×10 <sup>6</sup>
0,0507	7,09×10 <sup>5</sup>	1,55×10 <sup>6</sup>
0,0871	4,52×10 <sup>5</sup>	1,04×10 <sup>6</sup>
0,152	2,79×10 <sup>5</sup>	4,94×10 <sup>5</sup>
0,258	1,56×10 <sup>5</sup>	3,39×10 <sup>5</sup>
0,444	87819	2,30×10 <sup>5</sup>
0,763	55029	1,55×10 <sup>5</sup>
1,31	35316	1,04×10 <sup>5</sup>
2,26	21461	68641
3,88	13608	44952
6,67	8996	28991
11,5	6152	18854
19,7	4050,8	12152
33,9	2672,9	7873,8
55,7	2037,6	5419,7
93,8	1526,8	3768,2

Пример 7. Определение высвобождения рекомбинантного интерферона (rIFN  $\alpha$ 2b) из геля ксилоглюкан-2-(2-этоксиэтокси) этанол

Раствор рекомбинантного rIFN  $\alpha$ 2b, содержащий 2,6105 МЕ/мг, получают в 4 мас.% растворе ксилоглюкана при pH 7; унитарный состав приводится в таблице 7.

Таблица 7

Компонент	Унитарный состав на 1 г	Состав, % (мас./мас.)
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1,3 мг	0,13
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	1,8 мг	0,18
Глицин	10 мг	10
Твин 80	0,1 мг	0,01
Ксилоглюкан	40 мг	4
H <sub>2</sub> O	q.s. до 1 г	
rIFN $\alpha$ 2b (2,6×10 <sup>8</sup> МЕ/мг)	0,096 мл	0,0096
pH 7		

В геле rIFN  $\alpha$ 2b имеет концентрацию 25000000 МЕ/мл, так что в экструдированном геле присутствуют 20000000 МЕ.

В двухкамерный шприц в один канал загружают 2 мл раствора, содержащего

ксилоглюкан согласно таблице 7, и 0,5 мл 2-(2-этоксиэтокси)этанола загружают в другой канал. При последующей экструзии из шприца сразу же, меньше чем за 10 секунд, образуется гель.

Для того, чтобы оценить высвобождение IFN, гель помещают в 2% (мас./мас.) культуральную среду (MEM), термостатируют при 37°C и оценивают путем биологического теста на цитопатическое действие (CPE).

Таблица 8

Время (час)	МЕ/мл	Всего МЕ	Высвобождение МЕ/час
0	3906	78113	/
1	64471	1293327	1293327
3	226480	4597970	1532657
5	291977	6134405	1226881
24	672360	14034027	584751
48	1097957	23218341	483715
72	755755	17472241	242670
96	899449	21101890	219811
168	842355	20859456	124163

Кинетика высвобождения *in vitro* показывает, что IFN полностью высвобождается за период от 24 до 48 часов со 100% извлечением.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме геля для регулируемого высвобождения, включающая фармацевтически активный ингредиент, ксилоглюкан и первичный спирт, причем ксилоглюкан находится в концентрации от 0,1% (мас./мас.) до 10,0% (мас./мас.), первичный спирт находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 50,0% (мас./мас.) и выбран из группы из 2-(2-этоксизтокси)этанола, этанола, пропанола, бутанола, цетилового спирта, стеарилового спирта и цетилстеарилового спирта.

2. Композиция по п.1, где спирт представляет собой 2-(2-этоксизтокси)этанол (Транскутол®).

3. Композиция по п.2, где 2-(2-этоксизтокси)этанол находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 30,0% (мас./мас.).

4. Композиция по любому из пп. 2 и 3, где ксилоглюкан находится в концентрации от 1,0% (мас./мас.) до 5,0% (мас./мас.), и 2-(2-этоксизтокси)этанол находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 50,0% (мас./мас.).

5. Композиция по п.4, где ксилоглюкан находится в концентрации от 1,0% (мас./мас.) до 5,0% (мас./мас.), и 2-(2-этоксизтокси)этанол находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 30,0% (мас./мас.).

6. Композиция по любому из пп. 2 и 3, где ксилоглюкан находится в концентрации от 2,0% (мас./мас.) до 5,0% (мас./мас.), и 2-(2-этоксизтокси)этанол находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 50,0% (мас./мас.).

7. Композиция по п.6, где ксилоглюкан находится в концентрации от 2,0% (мас./мас.) до 5,0% (мас./мас.), и 2-(2-этоксизтокси)этанол находится в концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 30,0% (мас./мас.).

8. Композиция по п.1, включающая 4% (мас./мас.) ксилоглюкана и 50,0% (мас./мас.) 2-(2-этоксизтокси)этанола.

9. Композиция по любому из предшествующих пп., характеризующаяся величиной модуля накопления ( $G'$ ) от 2000 Па до 500 Па на момент  $T_0$  и величиной от 3000 Па до 1000 Па через 24 часа при воздействии частоты от 100 рад/с до 0,1 рад/с.

10. Композиция по любому из предшествующих пп., характеризующаяся величиной вязкости от  $1 \times 10^{10}$  мПа·с до  $2 \times 10^3$  мПа·с на момент  $T_0$  и величиной вязкости от  $3 \times 10^7$  мПа·с до  $1 \times 10^3$  мПа·с на момент  $T_{24}$ , при воздействии сдвигового напряжения со скоростью сдвига от  $0 \text{ с}^{-1}$  до  $95 \text{ с}^{-1}$ .

11. Композиция по п.1, где фармацевтически активный ингредиент выбирают из группы, включающей противовоспалительные, противогрибковые агенты, антибиотики, миметики антибиотиков, факторы роста, обеззараживающие средства, противораковые средства, белки, пептиды, гумектанты.

12. Композиция по п.1 для введения энтеральным, парентеральным, чрескожным или трансмукозальным путем.

13. Композиция по п.12, где введение энтеральным путем является пероральным, сублингвальным и ректальным введением, введение парентеральным путем является

подкожным или интрадермальным введением, введение чрескожным или трансмукозальным путем является введением через влагалищную, назальную или орофарингиальную слизистую оболочку.

14. Способ получения композиции по п.1, включающий стадии

а) получения водного раствора очищенного ксилоглюкана концентрации от 0,1% (мас./мас.) до 10,0% (мас./мас.);

б) добавления раствора ксилоглюкана со стадии а) к раствору первичного спирта концентрации от 20,0% (мас./мас.) до 50,0% (мас./мас.), где активный ингредиент может быть включен в оба раствора в зависимости от его растворимости.

15. Способ по п.14, где растворы смешивают во время применения до применения или во время фазы получения геля для хранения.

16. Композиция по п.1 для применения при лечении патологий, при которых применимо регулируемое высвобождение активного ингредиента.

17. Композиция по п.1, включенная в медицинское устройство.

По доверенности