

Даний винахід стосується нової фармацевтичної композиції у формі первинного концентрату емульсії, лікарської форми, що містить зазначену композицію, її використання у терапії, а також способу її виготовлення.

Нестероїдні антизапальні ліки, що звичайно позначають як НСАЗЛ, є добре відомими ліками для лікування болю та запалення. Однією з головних вад НСАЗЛ є те, що вони мають серйозні шлунково-кишкові побічні ефекти. Пацієнти, яких довгий період часу лікували НСАЗЛ, як-то напроксеном, часто зтикаються з проблемами шлунково-кишкових побічних ефектів.

Нещодавно було виявлено, що вивільняючі оксид нітрогену сполуки НСАЗЛ (у подальшому NO-вивільняючі НСАЗЛ) мають удосконалений профіль побічного ефекту, [див., наприклад, WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 та WO 95/30641].

NO-вивільняючі НСАЗЛ є ліпофільними сполуками з поганою водорозчинністю. Їх можна віднести до класу 2 згідно з Системою Біофармацевтичної Класифікації, запропонованою Amidon et al. (Pharm. Res. 12 (1995) pp.413-420). Ліки цього класу характеризуються поганою водорозчинністю, але значно гарною проникністю. Біофармацевтична проблема з цими сполуками полягає у тому, що їх поглинання з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) може бути обмежене швидкістю розчинення, призводячи до поганої біопридатності після перорального уведення.

[У заявці WO 95/08983] описується композиція, здатна до самоемульгування, для перорального уведення, яка утворює in situ мікроемульсію коли у контакт з біологічними рідинками. Таку композицію можна охарактеризувати як здатну до самомікроемульгування систему доставки ліків (СМЕСДЛ), і яка містить

щонайменше

- активну сполуку,
- ліпофільну фазу, що складаються з суміші гліцеридів та естерів жирних кислот,
- поверхнево-активний засіб,
- косурфактант, та
- гідрофільну фазу, яку досягають поглинання фізіологічним розчином дигестивного середовища.

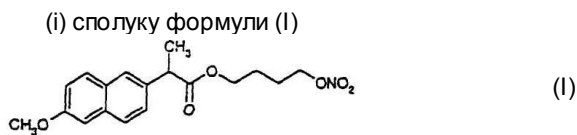
Даний винахід відрізняється за декількома аспектами від [WO 95/08983] та інших СМЕСДЛ. Незважаючи на те, що композиції, розкриті [у WO 95/08983], утворюють мікроемульсію in situ, композиції даного винаходу утворюють емульсію. СМЕСДЛ [згідно з WO 95/08983] потребує присутності ліпофільної фази для солюбілізації активної сполуки. Такої ліпофільної солюбілізаційної фази не потребує даний винахід, оскільки активна сполука, NO-вивільняючі НСАЗЛ, може сама створювати масляну фазу емульсії in situ. Композиції [згідно з WO 95/08983] містять, серед іншого, косурфактант на додаток до поверхнево-активного засобу. Присутність косурфактанту не є необхідним для композиції даного винаходу, зменшуючи токсикологічну суть до мінімуму.

[EP 274 870] описує фармацевтичну композицію, що містить нестероїдні анти-запальні ліки (НСАЗЛ) та сурфактант, причому композиція здатна утворювати міцели, що містять НСАЗЛ, після перорального уведення. Було виявлено, що ці міцели представляють особливо прийнятну форму для уведення НСАЗЛ пероральним шляхом, послаблюючи їх несприятливі ефекти на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Міцели є агрегатами, в яких молекули сурфактанту звичайно знаходяться в межах сфероїдальної структури з гідрофобним регіоном, екранованим у серцевині, у водному розчині, від води оболонкою зовнішніх гідрофільних регіонів. Ліки є звичайно солюбілізованими у сурфактанті. Міцели мають бути порівняні у рамках своєї структури з емульсіями, сформованими композиціями даного винаходу. Хоча міцели є термодинамічно стабільними однофазовими системами (згідно з правилом фаз Гіббса), в яких агрегати звичайно мають діаметр приблизно у дві довжини молекули сурфактанту, що її утворює, тобто у порядку від десяти до ста ангстрем (Å), емульсії є набагато більшими агрегатами, у порядку від нанометрів до мікрометрів у діаметрі, що складаються з маслянистої серцевини, яка оточена одним або кількома шарами сурфактантів. Емульсії є звичайно двофазовими системами та термодинамічно нестабільними (але можуть бути кінетично стабільними). Інша головна відмінність між композиціями [згідно EP 274 870] та даним винаходом полягає у природі активної сполуки. Хоча НСАЗЛ є кристалічними порошками за своєю природою, NO-вивільняючі НСАЗЛ або їх суміші, використовувані у даному винаході, є у масляній формі або у формі терморозм'якшуваних напівтвердих продуктів. Більш того, міцели звичайно потребують набагато вищого співвідношення ліки : сурфактант, порівняно з співвідношенням масло : сурфактант, потрібним для утворення емульсії.

Однією з унікальних особливостей NO-вивільняючих НСАЗЛ є те, що багато з цих сполук є маслами або терморозм'якшеними твердими продуктами, які практично не розчиняються у воді. З високими дозами NO-вивільняючих НСАЗЛ, наприклад, коли доза вище приблизно 350мг, важко створювати таблетку прийнятної розміру з великої кількості масла або напівтвердого продукту. Ліпофільні NO-вивільняючі НСАЗЛ можна, однак, сформувати як емульсії типу "масло у воді," де сполука складає або є частиною масляної фази, емульгованої у воді одним чи більше сурфактантами.

У фармакокінетичних дослідженнях тварин несподівано було виявлено, що такі емульсії типу "масло у воді" NO-вивільняючих НСАЗЛ виявляють кращу біопридатність, порівняно з неемульгованими речовинами. Проблема з емульсіями полягає у тому, однак, що вони є термодинамічно нестабільними та мають погану стабільність довготривалого збереження, оскільки вони часто тяжіють до коалесценції, відстоювання/седиментації або розділення фаз. Більш того, вони не представляють зручної форми дозування для перорального уведення, оскільки часто для уведення одної дози потрібні великі об'єми та головною проблемою може бути неприємний різкий чи мильний смак. Крім того, неможливо заповнити желатинові капсули емульсіями типу "масло у воді", оскільки високий вміст води в емульсії не сумісний з оболонкою капсули та розчиняв би її.

Згадані вище проблеми зараз вирішені запропонованням нової здатної до самоемульгування системи доставки ліків, звичайно відомої як СЕСДЛ, придатної для перорального уведення. Зокрема, винахід стосується фармацевтичної композиції, придатної для перорального уведення, у формі первинного концентрату емульсії, що містить



(ii) один або більше сурфактантів;
 (iii), як варіант, масло або напівтвердий жир;
 зазначена композиція утворює in-situ емульсію типу "масло у воді" після контакту з водними середовищами, як-то шлунково-кишкові рідини.

Композиції згідно з винаходом можуть, як варіант, крім того, містити один або більше коротко-ланцюгових спиртів.

Композиція утворюватиме in situ емульсію типу "масло у воді" з невеликих крапель розміром від нанометру до мікрону після контакту зі шлунково-кишковими рідинами, причому краплі складаються зі сполуки формули (i), що утворює серцевину краплі, яка покрита одним або кількома шарами сурфактанту. In situ утворена емульсія типу "масло у воді" забезпечуватиме гарну біопридатність сполуки формули (i) після перорального введення. Стабільність збереження емульсії не є важливою, оскільки емульсія не утворюється, доки первинний концентрат не увели пацієнту, тобто раніше моменту введення. Можливий неприємний смак первинного концентрату не є проблемою у заповненні у капсули.

Фармацевтична композиція згідно з даним винаходом є первинним концентратом емульсії на час введення пацієнту. Первинним концентратом емульсії можна заповнювати одиничні лікарські форми, як-то капсули, питні ампули та дозовані пружні подушечки, або альтернативно він може бути сформованим як інші придатні форми дозування, як-то м'які пілюлі для жування та коржі на жувальній основі.

Після контакту з водними середовищами, як-то шлунково-кишкові рідини, первинний концентрат емульсії перетворюється у емульсію типу "масло у воді". Отже, композиція утворюватиме in-situ емульсію типу "масло у воді" у шлунково-кишкову тракті. Швидкість вивільнення ліків у композиції визначають розміром крапель емульсії in-situ та полярністю крапель емульсії, остання регулюється гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ) суміші ліки/сурфактант та концентрацією сурфактанту. Звичайно, невеликий розмір крапель та висока полярність підвищують швидкість вивільнення ліків (N.H. Shah et al. Int. J. Pharm. 106 (1994), pp. 15-23)

Сполука формули (I) складається з напроксену, бутилового спейсеру та NO-вивільняючої частини, зазначені три частини є зв'язаними разом у одну одиничну молекулу. Напроксен за природою має форму порошку, тоді як NO-вивільняючий напроксен формули (I) представляють сполуку у маслоподібній формі як такий при кімнатній температурі, внаслідок наявності спейсера. Ця унікальна особливість забезпечує перевагу тим, що до первинного концентрату емульсії не потрібно додавати додаткову матрицю з ліпофільних масел або напівтвердих продуктів, оскільки це є невід'ємною особливістю ліків. Крім того, фармакологічно інертне масло або напівтвердий жирний продукт можна додавати до фармацевтичної композиції в якості наповнювачу або регулятора в'язкості. Наповнюваний засіб може бути потрібним для збільшення точності дозування при низьких дозах. Регулятор в'язкості може бути потрібним для досягнення оптимальної в'язкості для заповнення композицією, наприклад, капсул. Зокрема висока швидкість заповнення рідиною капсул потребує обережного регулювання в'язкості у межах, що попереджують розбризкування в кінці при низькій в'язкості та утворення в кінці при високій в'язкості нитки. Більш того, межі в'язкості треба вибирати так, щоб мати придатну для перекачки композицію. Межі в'язкості, звичайно потрібні для заповнення рідиною капсул знаходяться в межах від 0,1 до 25Па.

Загальна кількість сполуки формул (I), використовуваної у композиції винаходу, знаходиться переважно у межах 50-1500мг на одиницю дози. У все ж кращому втіленні винаходу, кількість сполуки формул (I), використовуваної у композиції, є 125-500мг на одиницю дози.

Вираз "одинична доза" визначають як кількість активної сполуки, уведеної у одній одиничній капсулі, або розчиненої у одному стакані води.

Вираз "сурфактант" визначають як поверхнево-активні амфифільні сполук, як-то блок-кополімери. Кращими сурфактантами згідно з даним винаходом є неіоногенні сурфактанти, наприклад ті, що містять поліетиленгліколеві (ПЕГ) ланцюги, особливо блок-кополімери, як-то полоскамери.

Прикладами придатних полоскамерів є Полоскамер 407 (Pluronic F127®); Полоскамер 401 (Pluronic L121®); Полоскамер 237 (Pluronic F87®); Полоскамер 338 (Pluronic F38®); Полоскамер 331 (Pluronic L101®); Полоскамер 231 (Pluronic LSI®); тетрафункціональний поліоксіетилен-поліоксипропіленовий блок-кополімер етилендіаміну, відомий як Полоскамін 908 (Тетронік 908®); Полоскамін 1307 (Тетронік 1307®); Полоскамін 1107 поліоксіетилен-поліоксипропіленовий блок-кополімер, відомий як Полігліколь ВМ45®. Цей перелік призначений тільки для ознайомлення з сурфактантами, які можна використовувати згідно з даним винаходом, але ніяк не обмежує рамок винаходу.

Усі описані вище сурфактанти є комерційно доступними від, наприклад, таких фірм, як BASF, Dow Chemicals та Gattefosse.

Загальна кількість сурфактанту(iv) згідно з винаходом може бути у межах 12,5-6000мг, переважно 100-500мг. Співвідношення NO-вивільняючі НСАЗЛ : сурфактант може змінюватися від 1:0,1 до 1:10, переважно від 1:0,3 до 1:3.

Якщо до фармацевтичної композиції додають додаткове масло, ним може бути будь-яке масло, що є інертним та сумісним з матеріалом капсул, а також бути прийнятним для використання у фармацевтичній практиці. Фахівцям зрозуміло, яке масло треба вибирати для призначеної мети. Прикладами придатних масел, які можна використовувати згідно з даним винаходом, є рослинні олії, як-то кокосове масло, кукурудзяна олія, олія сої, олія рапсу, сафлорова олія та рицинова олія. Також для досягнення мети даного винаходу є придатними тваринні жири, як-то риба'чий жир та тригліцериди.

Якщо як наповнювач для фармацевтичної композиції використовують напівтвердий жир, його можна переважно вибрати з моно-, ди- та тригліцеридів та жирно-кислотного спирту, як-то стеариловий спирт,

GeluCires 33/01, 39/01, 43/01, палмітостеарат гліцерину, як-то PreCirol ATO5. GeluCire є сумішшю, отриманою змішуванням моно-, ди- та три-естерів гліцерину, моно- та ди-естерів ПЕГ або вільного ПЕГ.

Якщо у фармацевтичній композиції згідно з винаходом використовують додаткові масло або напівтвердий жир, він може слугувати як наповнювач або як регулятор в'язкості.

Вираз "коротко-ланцюгові спирти", використовуваний згідно з даним винаходом, визначений тут як лінійні чи розгалужені моно-, ди- або триатомні спирти, що мають 1-6 атомів карбону. Прикладами таких спиртів з коротким ланцюгом, корисних згідно з винаходом, є етанол, пропіленгліколь та гліцерин.

Якщо до фармацевтичної композиції згідно з винаходом додають спирт з коротким ланцюгом, розчинність поліпшується і потрібна менша кількість сурфактанту.

Фармацевтичною композицією винаходу заповнюють лікарські форми, придатні для перорального уведення, як-то капсули, питні ампули та дозовані подушечки, або їх можна сформувати як інші придатні форми перорального дозування, як-то м'які пілюлі для жування та коржу на жувальній основі.

Згідно з кращим втіленням винаходу фармацевтичною композицією заповнюють тверді желатинові капсули, але капсули з альтернативних матеріалів, як-то з оболонками на основі метилцелюлози, а також можна використовувати м'які желатинові капсули.

Згідно з альтернативним втіленням винаходу, фармацевтичну композицію можна розчиняти, наприклад, у стакані води, надаючи тим самим змоги первинному концентрату утворити емульсію, яку можна уводити як пероральний розчин. Композиціями, призначеними для розчинення перед уведенням, можна заповнювати, наприклад, м'які желатинові капсули, пластикові або алюмінієві подушечки, чи пластикові або скляні ампули. Ця особливість є особливо переважною для високодозових композицій, як потребують великої капсули, для пацієнтів, які мають труднощі при ковтанні капсул, та для дітей.

Згідно з кращим втіленням винаходу фармацевтичними композиціями даного винаходу заповнюють капсули. Кращими капсулами є желатинові капсули, які можуть бути м'якими або твердими. Тверді желатинові капсули складаються з двох частин, кришки та корпусу, першу вставлено у іншу. Тверді желатинові капсули отримують пустими та заповнюють окремою операцією. М'які желатинові капсули є капсулами, які виробляють та заповнюють одною операцією.

Як згадано вище, первинний концентрат емульсії перетворюється у емульсію типу "масло у воді" після контакту з шлунково-кишковими рідинами, при цьому вивільняються активні ліки. Отже, композиція утворюватиме *in situ* емульсію типу "масло у воді" у шлунково-кишковому тракті (ШКТ тракт).

Фармацевтична композиція даного винаходу є особливо корисною у лікуванні болю та запалення. Вираз "біль" включає, але без обмеження, ноцицептивний та невропатичний біль або їх комбінації; гострий, переривчастий та хронічний біль; біль при раку; мігрень та головні болі подібного походження. Вираз "запалення" включає, але без обмеження, ревматоїдний артрит: остеоартрит; та юнацький артрит.

Способи отримання

Фармацевтичну композицію даного винаходу можна отримувати переважно наступними альтернативними способами:

I. Змішування

а) Маслоподібну сполуку формули (I) поміщають у посудину, додають твердий або напівтвердий сурфактант та твердий/маслоподібний жир (як варіант). Суміш гріють до температури, відповідній точці плавлення ексципієнтів, створюючи композиційну рідину, ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль) та первинним концентратом заповнюють капсули, придатні для перорального уведення.

б) Альтернативно, маслоподібну сполуку формули (I) поміщають у посудину та додають рідкий сурфактант. Їх суміш ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль) та первинним концентратом заповнюють капсули, придатні для перорального уведення.

с) За наступним альтернативним способом маслоподібну сполуку формули (I) поміщають у посудину, дрібно розмелюють (розмір частинок менше 177мкм) додають твердий сурфактант. Рідку суміш перемішують ретельно до гомогенної маси (візуальний контроль) та первинним концентратом заповнюють капсули, придатні для перорального уведення.

д) За ще одним альтернативним способом напівтвердий/твердий сурфактант поміщають у посудину та додають один чи більше спиртів. Суміш гріють до температури, відповідній точці плавлення ексципієнтів, створюючи композиційну рідину, ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль), додають маслоподібну сполуку формули (I) та суміш ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль). Первинним концентратом заповнюють капсули, придатні для перорального уведення.

е) За ще одним альтернативним способом рідкий сурфактант поміщають у посудину та додають один чи більше спиртів. Суміш ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль), додають маслоподібну сполуку формули (I) та суміш ретельно перемішують до гомогенної маси (візуальний контроль). Первинним концентратом заповнюють капсули, придатні для перорального уведення.

Для заповнення дво-частинних капсул або м'яких желатинових капсул рідиною композиція повинна мати в'язкість у деяких межах, які визначено виробником, при придатній для заповнення температурі процесу. Для дво-частинних капсул максимальна температура заповнення складає приблизно 70°C. В'язкість композиції нормально повинна бути у межах 50-1000 сПуаз (=0,05-1 Пуаз) при температурі процесу, вибраній для заповнення. Для заповнення композицією м'яких желатинових капсул, температура процесу не перевищує 30-40°C (точна температура залежить від виробника). Композиція повинна бути рідкою та мати в'язкість, що дозволяє її перекачку при температурі заповнення. Для створення композиційної рідини з прийнятною в'язкістю, можна використовувати кілька добавок, наприклад, Cremophor EL®.

II. Заповнення

Для заповнення потрібно, щоб композиція була рідиною при температурі заповнення. Напівтвердими терморозм'якшуваними композиціями тому заповнюють при температурі вище температури зрідження. М'які желатинові капсули виробляють та заповнюють одною операцією, їх можна заповнювати при температурах до 40°C, тоді як тверді желатинові капсули можна заповнювати при температурах до 70°C. Тверді желатинові

капсули заповнюють композиціями, що залишаються рідкими при збереженні температури, потрібній для закриття, наприклад, у бандажуванні желатину для попередження витоку. Процес заповнення рідиною твердих желатинових капсул та потрібні для цього продукти, [наприклад, описані у W.J. Bowtle, Pharmaceutical Technology Europe. October 1998: V.M. Young, Pharmaceutical Manufacturing and Packaging Sourcer, March 1999: та E T. Coole. Pharmaceutical Technology International. September/October 1989]. Використовуючи дво-частинні капсули, дозволяє заповнення більше, ніж одної фази у одиничну капсулу, що може бути потрібним для дво-або багатофазного вивільнення ліків [W.J. Bowtle et al. Jnt. J. Pharm. 141 (1996). pp.9-16]. Кілька фаз застигаючого матеріалу можна заповнювати на одиничних етапах. Кінцева фаза може бути рідкою, якщо потрібно. Число фаз обмежене тільки розміром капсул та об'ємом окремих фаз. Ці особливості можуть також дозволити контрольоване вивільнення або розділення різних ліків, сформованих в одній капсулі. Крім того, капсули можуть бути оброблені далі, наприклад, ентросолубильним покриттям.

III. Визначення параметрів композицій

Для визначення параметрів композиції визначають час, потрібний для утворення композицією емульсії типу "масло у воді" після контакту з еквівалентом шлункової рідини, ЕШР, (без ферментів), та утворену емульсію характеризують. ЕШР включає 7 мл концентрованої гідрохлоридної кислоти, 2г хлориду натрію та дистильовану воду до загального об'єму 1л. "Тест на утворення емульсії" проводять у тест-тубах (для струшування) з перемішуванням магнітною мішалкою. Тест-тубу, що містить невеликий магніт, заповнюють 12,5мл ЕШР без ферментів, що відповідає одній десятій середнього об'єму шлункової рідини у людини та додають композицію, що відповідає одній десятій дози активної сполуки формули (I).

Час утворення емульсії варіюватиме від 30с до 15 хвилин, залежно від складу композиції. Якщо додають один чи більше коротко-ланцюгових спиртів, час утворення емульсії варіюватиме між 2-3с та 3-4 хвилинами. Також досліджують середній розмір частинок утвореної емульсії за допомогою лазерної дифракції, ЛД, або протон-кореляційної спектроскопії, ПКС. Залежно від розміру частинок можна використовувати будь-який з двох способів.

Винахід далі детальніше описаний наступними прикладами, які не обмежують його рамок.

Отримували такі первинні концентрати емульсій.

Приклад 1

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	1000
(ii) Pluronic F127®	1000

Напівтверду композицію отримували розтопленням 1кг Pluronic F127® (Полоксамер 407) нагріванням до 62°C. Розплав ретельно перемішували для гарантування відсутності твердих частинок. 1кг сполуки формули (I) додавали до розтопленого Pluronic F127® та суміші давали досягти температури 62°C. Рідку композицію перемішували до гомогенної маси (візуальний контроль). Утвореною рідкою композицією далі заповнюють тверді желатинові капсули. Композиція стає напівтвердою після охолодження (у капсулі).

Визначення параметрів

150мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано такі результати:

Час до утворення емульсії: 13хв.

Середній розмір частинок: 2-3мкм

В'язкість вимірювали у кінчному та тарілчатому віскозиметрі Stress Tech, вимірювальна система C 40 4 PC, зі швидкістю зсуву 20с⁻¹. Потік був більше або менше ньютонівського.

Приклад 2

	кількість (г)
(i) Сполука формули (Ia)	1000
(ii) Pluronic L 121®	1000

Рідку композицію отримували змішуванням 1кг рідкого сурфактанту Полоксамер 401 з 1кг сполуки формули (I) при кімнатній температурі. Рідку композицію перемішували до гомогенної маси (візуальний контроль). Утвореною рідкою композицією далі заповнюють тверді желатинові капсули.

Визначення параметрів

150мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано такі результати:

Час до утворення емульсії: 20с.

Середній розмір частинок: 11мкм

Приклад 3

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	1000
(ii) Полігліколь ВМ 45®	1000
(iii) Додецилсульфат натрію	40

Композицію отримували змішуванням 1кг Полігліколю ВМ 45® (Полоксамін 1107), 40г додецилсульфату натрію, що діє як ко-сурфактант, та 1кг сполуки формули (I). Рідку композицію перемішували до гомогенної маси (візуальний контроль). Утвореною рідкою композицією далі заповнюють тверді желатинові капсули.

Визначення параметрів

150мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано такі результати:

Час до утворення емульсії: 15 хвилин

Середній розмір частинок: 0,7мкм

Приклад 4

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	1000

(ii) Pluronic F127®	500
(iii) Cremophor EL®	500

Для можливості заповнення напівтвердою композицією м'яких желатинових капсул, температура процесу повинна бути нижче 30-40°C (певна температура залежить від виробника). Це означає, що композиція повинна бути рідиною та здатною до перекачки нижче 30-40°C. Для отримання рідкої композиції при цій температурі деяку частину сурфактанту замінювали на Cremophor EL®. Розплав отримували як описано у прикладі 1, за винятком заміщення 0,5кг сурфактанту такою ж кількістю Cremophor EL®.

Визначення параметрів

150мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано такі результати:

Час до утворення емульсії: 9 хвилин

Середній розмір частинок: 4-5мкм

Приклад 5

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	1250
(ii) Pluronic F127®	1500
(iii) Фракціоноване кокосове масло	1880

Для гарантування, що композиції з низькою дозою матимуть гарну точність заповнення, та для заповнення капсул певного об'єму для зменшення кількості присутнього повітря, активною сполукою можна заповнювати до об'єму з аліквотом кокосового масла. Напівтверду композицію отримували розтопленням 1,500 кг Pluronic F127® (Полоксамер 407) нагріванням до 62°C. Розплав ретельно перемішували для гарантування відсутності твердих частинок. 1,250кг сполуки формули (I) та 1,880кг фракціонованого кокосового масла додавали до розтопленого Pluronic F127® та суміші давали досягти температури 62°C. Рідку композицію перемішували до однорідної маси (візуальний контроль). Утвореною рідкою композицією далі заповнюють тверді желатинові капсули.

Визначення параметрів

Одну десятю композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано такі результати:

Час для утворення емульсії: 10хв.

Середній розмір частинок: 5мкм

Приклад 6

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	62,5
(ii) Полоксамер 407	375
(iii) Фракціоноване кокосове масло	312,5

Композицію отримували як описано для прикладу 5 вище.

Визначення параметрів

Визначення параметрів здійснювали як для прикладу 5 вище. Отримано наступні результати:

Час для утворення емульсії: 10хв.

Середній розмір частинок: 36мкм

Приклад 7

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	62,5
(ii) Полоксамер 407®	375
(iii) Фракціонована рицинова олія	312,5

Композицію отримували як описано для прикладів 5 вище.

Визначення параметрів

Визначення параметрів здійснювали як для прикладу 5 вище. Отримано такі результати:

Час для утворення емульсії: 10хв.

Середній розмір частинок: 81мкм

Приклад 8

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	3
(ii) Pluronic L127®	0,843
(iii) Монолаурат сорбіту	0,282
(iv) Гліцерин	0,375

Напівтверду композицію отримували розтопленням 0,843г Pluronic F127® (Полоксамер 407), 0,282г монолаурату сорбіту та 0,375г гліцерину нагріванням до 62°C. Розплав ретельно перемішували для гарантування відсутності твердих частинок. 3г сполуки формули (I) додавали до суміші. Суміші давали досягти температури 62°C. Рідку композицію перемішували до однорідної маси (візуальний контроль). Утвореній рідкій композиції давали охолонути до температури 30°C, а далі заповнювали нею м'які желатинові капсули. Композиція стає напівтвердою після охолодження (у капсулі).

Визначення параметрів

112мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Стримано наступний результат:

Час до утворення емульсії: 2,5-3,5хв.

Приклад 9

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	3
(ii) Pluronic LI 27®	0,843

(iii) Монолаурат сорбіту	0,282
(iv) Пропіленгліколь	0,375

Напівтверду композицію отримували розтопленням 0,843г Pluronic F127® (Полоксамер 407), 0,282г монолаурату сорбіту та 0,375г пропіленгліколю нагріванням до 62°C. Розплав ретельно перемішували для гарантування відсутності твердих частинок. Зг сполуки формули (I) додавали до суміші. Суміші давали досягти температури 62°C. Рідку композицію перемішували до гомогенної маси (візуальний контроль). Утвореній рідкій композиції давали охолонути до температури 30°C, а далі заповнювали нею м'які желатинові капсули. Композиція стає напівтвердою після охолодження (у капсулі).

Визначення параметрів

112 міліграм композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою.

Отримано наступний результат:

Час до утворення емульсії: в межах 20с.

Приклад 10

	кількість (г)
(i) Сполука формули (I)	3
(ii) Pluronic L101®	0,506
(iii) Монолаурат сорбіту	0,169
(iv) Етанол	0,225

Отримували рідку композицію. Розчин 0,506г Pluronic L101® (Полоксамер 331), 0,169г монолаурату сорбіту та 0,225г етанолу перемішували до гомогенної маси (візуальний контроль). Зг сполуки формули (I) додавали до суміші при кімнатній температурі. Утвореною рідкою композицією далі заповнюють м'які желатинові капсули.

Визначення параметрів

97мг композиції поміщали у 12,5мл ЕШР (без ферментів) і перемішували магнітною мішалкою. Отримано наступний результат:

Час до утворення емульсії: в межах 20с.

Дослідження композицій in vivo на міні свинях

Дослідження на біопридатність композицій згідно з даним винаходом проводили після перорального уведення голодним міні свинями.

У дослідженні використовували 6 самців міні свиней Gottingen SPF. На початку періоду акліматизації тварини мали вік 4 місяці та масу від 7,7 до 10,1кг. Тварини голодували протягом 12 годин перед обробкою та доки не були узяті зразки крові на 4 години після обробки. Автоклаване сіно давали кожної доби, а також, двічі на добу тваринам пропонували воду для пиття домашньої якості.

Фармацевтичну композицію винаходу у придатній лікарській формі згідно з винаходом вводили кожній тварині. Рівні доз були приблизно 15мкмоль/кг маси тіла. 10мл водопровідної води давали для полегшення ковтання капсули або відповідної одиничної дози.

Усі видимі ознаки проблем зі здоров'ям та будь-які зміни у поведінці реєстрували щодоби. Будь-які відхилення від норми реєстрували з огляду на час початку, тривалість та суворість. Включеними у добовий контроль стану здоров'я були спостереження консистентності фекалій. Усіх тварин зважували після отримання та у першу добу кожної обробки.

Зразки крові (5мл) брали з шийної вени у туби Вакутайнера, що містили гепарин. Зразки крові брали перед обробкою (0) та на 15, 30 та 45 хвилині: 1, 1,5, 2, 4, 7 та 24 години після обробки.