

Даний винахід стосується агрегатів із збільшеною поверхнею (агрегати із збільшеною поверхнею, АЗП), що мають покращену здатність до деформації і проникнення через бар'єр, причому такі АЗП мають здатність до суспендування у придатному рідкому середовищі і включають принаймні три амфіпатичні речовини (амфіпатичні компоненти), а також здатні сприяти транспортуванню активних речовин через напівпроникні бар'єри, такі як шкіра, особливо при неінвазійному застосуванні лікарського засобу *in vivo* завдяки проходженню таких агрегатів через бар'єр. Три амфіпатичні речовини включають принаймні одну мембраноутворюючу сполуку (МУС), яка здатна утворити мембрану для таких АЗП, а також принаймні дві мембранодестабілізуючі сполуки (МДС₁ і МДС₂), які різняться за їх здатністю до утворення менших агрегатів (які не мають збільшеної поверхні) або окремо, або разом, та/або які характеризуються відносно високим ступенем розчинності у вказаному придатному рідкому середовищі. АЗП несуть принаймні одну біологічно активну сполуку, яка може бути однією із принаймні трьох амфіпатичних речовин.

Винахід також стосується композицій, які включають агрегати з збільшеною поверхнею (АЗП), які можуть проходити через бар'єри, навіть якщо звичайний радіус АЗП (за умови, що АЗП є сферичними) принаймні на 40% (і переважно принаймні 50%, або навіть більше) більший, ніж середній радіус пори у бар'єрі перед та після проходження АЗП через бар'єр.

Даний винахід також стосується нових рецептур нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID) на основі комплексних агрегатів із збільшеною поверхнею, які містять принаймні три амфіпатичні компоненти. Один із цих компонентів здатний сам утворювати стабільні великі бішарові мембрани. Інші принаймні два амфіпатичні компоненти, включно із NSAID, мають схильність до дестабілізації таких мембран. Такі агрегати звичайно суспендують в придатне, тобто фармацевтично прийнятне, полярне рідке середовище, яке також впливає на іонізацію NSAID. Вибір другого амфіпатичного мембранодестабілізуючого компонента, який звичайно є (спів)поверхнево-активною речовиною може підвищити здатність до деформації одержаних змішаних агрегатів із збільшеною поверхнею. Цей ефект може бути закріплений шляхом ретельного підбору інших компонентів системи. Даний винахід дозволяє покращити проникнення через бар'єр і доставку лікарських засобів за допомогою таких агрегатів. Даний винахід також описує вибір найбільш придатної концентрації NSAID, необхідної загальної концентрації амфіпатичних речовин і, у разі необхідності, амфіпатичної іонізації у одержаній суспензії агрегатів. Даний винахід також стосується способу одержання і застосування одержаної суспензії у фармацевтичних рецептурах, акцентуючи увагу на епідермальному нанесенні на, або радше доставку в, теплокровних тварин.

Введення активних інгредієнтів часто обмежене природними бар'єрами, такими як шкіра, що перешкоджає відповідній абсорбції молекул активних сполук через низьку здатність таких компонентів до проникнення через бар'єр.

Наявність і застосування рецептур, які вирішують проблему непроникності бар'єру і роблять можливим неінвазивне нанесення активного компонента, було б переважним у багатьох випадках. У тварин і людей, наприклад, введення таких рецептур через шкіру дозволить захистити активні компоненти від розкладу у шлунково-кишковому тракті і, ймовірно, обумовить модифіковану, привабливу з терапевтичної точки зору доставку агента у тіло; таке неінвазійне нанесення також могло б вплинути на фармакокінетику активного компонента і зробити можливим проведення лікування захворювання рідше та/або у більш легкий спосіб [G. Sevc. *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1997) 6: 1887-1937]. У випадку рослин, покращена здатність до проникнення через або в кутикулу могла б зменшити концентрацію активного компонента, необхідну для досягнення бажаного ефекту і, крім того, могла б значно зменшити забруднення середовища [Price, C.E. (1981) у: *The Plant Cuticle* (D.F. Cutler, K.L. Alvin, C.E. Price, Publisher), Academic, New York, стор.237252].

Було описано багато покращених способів проникнення через шкіру [див., наприклад, G. Sevc, 1997, *op. cit.*]. Найбільш відомим є безтолкова ін'єкція [класичний огляд наведений у Siddiqui & Chien *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.* (1987) 3: 195-208], застосування електричного [Bumette & Ongpipattanakul *J. Pharm. Sci.* (1987) 76: 765-773] або акустичного [Vyas et al., *J Microencapsul* (1995) 12: 149-54] подразнення шкіри, або застосування хімічних допоміжних речовин, таких як деякі розчинники або поверхнево-активні речовини. Такі хімічні речовини в цілому діють як агенти, що підвищують проникність, шляхом збільшення розподілення та/або коефіцієнта дифузії активного компонента у ліпідах шкіри. Агенти, що підвищують проникність, які найчастіше всього використовуються, є неіонними спиртами із коротким або довгим ланцюгом і незарядженими поверхнево-активними речовинами, і т.д., аніонними матеріалами (зокрема жирними кислотами), катіонними матеріалами (амінами із довгим ланцюгом), а також різними амінопохідними, а також амфотерними гліцинатами і бетаїнами. Жодна із цих речовин, однак, не вирішує задовільним чином проблеми перенесення активного компонента через бар'єр шкіри або слизової оболонки.

Огляд способів, які застосовували з метою покращення проникності активного компонента через кутикули рослин, наведений у [роботі Price (1981, *op. cit.*)].

Епідермальне застосування однієї або декількох амфіпатичних речовин у формі суспензії, або емульсії М/В, або М/В також не надало значних переваг. Ґрунтовна робота, написана [G. Sevc (1997, *op. cit.*)], дає пояснення чому ліпосоми найкращим чином можуть модифікувати час вивільнення лікарського засобу і стабільність на шкірі, та покращують перенесення лікарського засобу через шкіру внаслідок часткової оклюзії поверхні шкіри. [Японська патентна заявка JP 61/271204 A2 (86/27 1204)] описує приклади стабілізуючої дії ліпосом на шкіру на основі гідрохінонґлюкозидалу у якості стабілізуючого агента.

Застосування ліпідних везикул, які несуть активний інгредієнт у поєднанні з гелеутворюючим агентом, у формі "трансеідермальних пластирів" було запропоновано у [патентній публікації WO 87/1938 A1]. Однак здатність активного інгредієнта проникати скрізь шкіру не була значно покращена. Використання великої кількості поліетиленґліколю, або жирних кислот як агентів, що підвищують проникність, разом із ліпідними везикулами, на якому наполягали [Gesztos та Mezei (1988, *Anesth. Analg.* 67,1079 -1081)], забезпечило лише помірне місцеве знеболювання у комбінації з рецептурами із вмістом лідокаїну, які наносились на декілька годин при оклюзії на шкіру.

У [патенті США 6193996] описаний чутливий до тиску шкірний адгезив, в якому застосовані агенти, які підвищують проникність. В [Європейських патентних заявках ЕРА 102324 і ЕРА 0088046, а також патенті

США US 4.619.794, які належать Н. Hauser], описані способи одержання одношарових везикул із застосуванням одного мембранодестабілізуючого компонента. Везикули можуть використовуватись у якості носіїв різних лікарських засобів. Однак, такі везикули не наносяться на шкіру, або для транспортування через напівпроникні бар'єри. [Європейська патентна заявка ЕРА 0152379 Muntwyler і Hauser] також описує приготування одношарових везикул. Однак у цьому випадку дуже часто виникає необхідність у їх відділенні від залишкових багатошарових ліпосом, утворенню яких сприяє присутність лікарських засобів, завантажених для кінцевого застосування таких везикул для лікування тіла тварини або людини. Автори також звертають увагу на необхідність нейтралізації лікарського засобу під час приготування везикул для одержання бажаних одношарових ліпосом. Крім того, такі везикули не використовуються для транспортування лікарських засобів через напівпроникні бар'єри.

[Європейський патент EP 0475160, відповідний патент США 6165500, а також канадський патент 2067754, які мають назву "Рецептура для нанесення агентів у мінікраплях"], описують окремий вид рецептур, подібних до суспензій, описаних у цій заявці. Ці документи описують застосування різних агентів, асоційованих із найдрібнішими краплями, або, зокрема, з везикулами, які складаються з одного або декількох мембраноподібних амфіфільних агрегатів для подолання напівпроникних бар'єрів, включно із шкірою. У цих посиланнях описуються рецептури із одним мембранодестабілізуючим компонентом. У [WO 98/17255 і AU 724218] також описуються везикули для транспортування різноманітних лікарських засобів через шкіру.

У двох відносно свіжих доповідях щодо дермального ліпосомального тетракаїну [Gesztes A, Mezei M. "Topical anaesthesia of the skin by liposome-encapsulated tetracaine." *Anesth. Analg.* (1988), 67:10791081] і лідокаїну [Foldvari M, Gesztes A, Mezei M. "Dermal drug delivery by liposome encapsulation: clinical and electron microscopic studies." *J Microencapsul* (1990), 7:479-489], група Mezei доповіла про анестезуючу дію таких лікарських засобів для місцевого застосування, а також представила відповідні показники ауторадіографії. Лікарські засоби виявляли у епідермісі і дермісі людей і гвінейських свиней при обробці шкіри під непроникним (оклюзивним) покриттям з інкапсульованими у ліпосоми анестезуючими агентами. Рецептури завжди включали багатошарові фосфатидилхолінові везикули сої. Однак, у доповідях не було продемонстровано транспортування лікарського засобу через шкіру за допомогою ліпосомів. [Foldvari M. "In vitro cutaneous and percutaneous delivery and in vivo efficacy of tetracaine from liposomal and conventional vehicles." *Pharm Res* (1994) 11: 1593-1598] і з додатковим масляним компонентом [Foldvari M. "Effect of vehicle on topical liposomal drug delivery: petrolatum bases." *J Microencapsul* (1996), 13:589-600]. Такий висновок було зроблено на основі того факту, що представлена максимальна доза транспортованого лікарського засобу (5,3%) була більше, ніж у 20 разів вища, ніж представлена доза транспортованого ліпідів (0,2%) [Foldvari, 1994]. До того ж, рецептури Foldvari очевидно не оптимізували відносно їх адаптивності, в той час як акцент робився на покращеному утриманні/вивільненні лікарського засобу.

[P. Gonzalez, M. E. Planas, L. Rodriguez, S. Sanchez, і G. Cevc у статті "Noninvasive, percutaneous induction of topical analgesia by a new type of drug carriers and prolongation of the local pain-insensitivity by analgesic liposomes" (*Anesth. Analg.* (1992), 95: 615-621)] представили результати досліджень покритих поверхнево-активними речовинами рецептур, у які звичайно був введений лідокаїн (2%, у вигляді вільної основи) у змішаній ліпідній 4-8% суспензії (вага/об'єм). Ліпідні агрегати одержували із суміші 4/1 моль/моль фосфатидилхолін/холат натрію, починаючи з етанолового ліпідного розчину (7-3ваг. % EtOH у кінцевому продукті) для полегшення одержання. Однак, Planas та ін. доповіли про нестабільність усіх тестових суспензій. До цього ж, Planas та ін. не змогли описати як можна одержати стабільні рецептури лікарського засобу, які були б стабільними для трансдермальної доставки лікарського засобу.

[Peters та Moll (1995) ("Pharmacodynamics of a liposomal preparation for local anaesthesia". *Arzneimittelforschung* (1995), 45:1253-6), описали проникнення лікарського засобу, який наносився місцево, через шкіру. Проникненню сприяв етанол, воно обумовлювалось процесом дифузії, і досягалось при оклюзії.

Sarafa та ін. описали застосування вільних від фосфоліпідів везикул на основі поверхнево-активних речовин [Sarafa et al., 2002 ("Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: characterisation and in vitro permeation studies." *Int J Pharm* (2002), 231: 21-32]. Однак такі везикули не включали одночасно як МУС і МДС, і тому є незадовільними.

На даному етапі у цій галузі, зокрема для доставки NSAID, застосовується трансдермальна дифузія лікарського засобу, яка є пропорційною концентрації лікарського засобу на шкірі і обернено пропорційна опору бар'єру шкіри, що відповідає твердженню, що дифузія пропорційна проникності шкіри.

Розчинність звичайних NSAID знаходиться у межах від 1 ~г/мл до між 0,5мг/мл і 10мг/мл, із рівнем рН у межах від 1 і 7,5. Це відповідає декільком мМ і не більше, ніж декільком десяткам мМ, причому великі значення завжди вимірюються у дуже слабких кислотних розчинах (рН » рКа), в яких NSAID частково або повністю іонізовані, причому розчинність при рівні рН « рКа завжди дуже низька. Для підвищення рівня дифузійного транспортування NSAID через шкіру завжди необхідно забезпечувати найвищий придатний рівень рН, який може бути більшим, ніж 9, беручи до уваги обмеження відносно максимальної розчинності NSAID, було зроблено спроби підвищити проникнення (дифузію) NSAID через шкіру за допомогою агентів, які підвищують проникність. Агенти, які підвищують проникність, підвищують протікання NSAID через бар'єр за певної концентрації лікарського засобу, але значно не впливають на глибину розповсюдження лікарського засобу. До того ж, застосування відомих ліпідних рецептур на шкірі не впливало на це обмеження.

Наприклад, [Henmi та ін. 1994 (*Chem Pharm Bull* 42:651-655)] використали три різних NSAID (кетопрофен, флупіпрофен і ібупрофен) у гелі на основі масла, інкапсульовані у гідрогенізовані фосфоліпідів сої (які утворюють дуже жорсткі мембрани), і наносили їх на тіло. Було зроблено висновок, що такі ліпіди не сприяють підвищенню проникності шкіри, а швидше сприяють розчинності тестового лікарського засобу.

[Burnham та ін. 1998 (*Clin J Sport Med* 8:78-81)] застосовували блокспівполімер поліетилену і специфічного поліпропіленгліколю (пліуронік), який в цілому є слабкою мембранодестабілізуючою амфіпатичною речовиною, для нанесення NSAID на шкіру. Потім тричі на день наносили ліпосомальний

органогель на основі специфічного лецитину (PLO) протягом тижня, після чого протягом тижня не застосовували гель, тобто йшла стадія "вимивання". Автори зауважили, що лише тонких шар тканини під шкірою піддався впливу, що передбачає неможливість досягнення позитивних результатів внаслідок вільного розповсюдження лікарського засобу із PLO через шкіру. Таким чином органогель можна застосовувати лише як поверхневий носій.

[Vyas та ін. (J Microencapsul 12:149-54, 1995)] інкапсулювали диклофенак у багатошарові ліпосоми розміром 1-5мкм із рівнем pH=7,4, які наносились на шкіру у різних умовах. Потім досліджували одержану доступність у системі лікарського засобу. Одержану суміш ліпідних везикул розміщували у основу, якою тут виступала мазь, і наносили на шкіру пацієнтів. Однак у такому випадку була необхідність у деструктуванні шкіри ультразвуком для досягнення значної трансдермальної доставки лікарського засобу, причому більшість NSAID звичайно виявляли на місці нанесення.

[Schramlova та ін. (Folia Biol (Praha) 43:195-199,1997)] асоціювали ібупрофен із ліпосомами, створеними соєвими фосфоліпідами із додаванням 10 відносн. % холестерину, у цій галузі було відомо, що останній є мембраноущільнюючим агентом. Рецептuru, рівень pH якої складав 7,4, вводили внутрішньом'язово, або наносили при оклюзії на шкіру. У деяких випадках NSAID із ліпідних везикул певною мірою зменшували набряк кінцівки у пацієнтів, але не значно краще, ніж лікарський засіб із звичайного крему, але менше, ніж при введенні NSAID. Таким чином у даній роботі радше описано застосування мембраностабілізуючого компонента (холестерину), а не мембранодестабілізуючого компонента.

[Saunders та ін. (J Pharm Pharm Sci 2:99-107,1999)], досліджуючи підвищення проникності шкіри, також застосовували ліпосомальні структури невизначеної композиції і морфології, які, як стверджується, були присутні у лосьйоні фірми MZL і у контрольному гелі (обидва виготовлені фірмою Meyer Zall Laboratories (MZL)), і у які був введений диклофенак натрію. Присутність масла у масляній/водній основі у рецептурі фірми MZL, яке зменшувало здатність до деформування ліпідних агрегатів і закупорювало шкіру, як ніщо інше перешкоджало ефективній доставці везикул через шкіру.

[Calpena та ін. (Arzneimittelforschung 49:1012-1017,1999)] досліджували проникність диклофенаку через шкіру людини з 6 напівтвердих рецептур із вмістом 1% лікарського засобу у комплексній суміші гелеутворюючих матеріалів у поєднанні з лецитіном (2,5% невизначеної якості) і холестерином (0,5%). Однак результати досліджень нашоухнули на думку, що застосування ліпідних везикул не є переважним [Calpena та ін., 1999]. Досліджувались показники проникності шкіри відносно лізинату ібупрофену, які свідчили про практично однаковий рівень проникності лікарського засобу у розчині або у суміші міцел (які містять соєвий фосфатидилхолін) і про майже нижчий у три рази рівень відповідної ліпосомальної дисперсії [Stoye та ін., 1998 (Eur J Pharm Biopharm 46:191-200)]. Тому було зроблено висновок про непридатність ліпосом у якості речовин, що сприяють трансдермальному транспортуванню лікарських засобів у описаній системі.

Заявники виявили, що введення поверхнево-активної речовини у бішарову мембрану, утворену іншою менш розчинною амфіпатичною речовиною, такою як фосфоліпід, може збільшити гнучкість одержаної комплексної мембрани. Це також сприяє здатності комплексних агрегатів у формі крапель, покритих бікомпонентними мембранами, до перетинання пор у напівпроникному бар'єрі, що, в протилежному випадку, може утруднити перетинання пор порівняно великими агрегатами. Окрім того, застосування агрегатів, покритих дуже гнучкою мембраною, може опосередковувати транспортування агента у та/або через шкіру ссавців. Цього можна досягти шляхом підбору поверхнево-активної речовини, які виступає мембранодестабілізуючим компонентом (=МДС), а також менш розчинної амфіпатичної речовини, яка виступає мембраноутворюючим компонентом (=МУС), з метою максимізації гнучкості змішаної мембрани і стабільності змішаного агрегату. Крім того, можна підібрати поверхнево-активну речовину для збільшення адаптивності бішарової мембрани. У патентних заявках заявників, зокрема [WO 92/03122 і WO 98/172550], описано основні вимоги щодо застосування сумішей ліпід/поверхнево-активна речовина для транспортування через бар'єри.

Предметом цього винаходу є одержання композицій, здатних до транспортування активних компонентів через бар'єр, у формі везикул, або інших агрегатів із збільшеною поверхнею (АЗП), які включають вказані активні речовини, причому такі композиції матимуть підвищену здатність до проникнення через напівпроникні бар'єри.

Об'єктом даного винаходу є також одержання композиції на основі комбінації принаймні одного першого (мембраноутворюючого компонента, МУС), принаймні одного другого (мембранодестабілізуючого компонента, МДС), і принаймні одного третього (мембранодестабілізуючого компонента, МДС) амфіпатичного компонента, суспендованого у придатному рідкому середовищі, у формі відповідних змішаних амфіпатичних агрегатів із збільшеною поверхнею (АЗП) з одним або декількома бішароподібними змішаними амфіпатичними покриттями, в якій такі АЗП, утворені комбінацією усіх трьох вказаних компонентів, мають поверхні, які контактують із зазначеним рідким середовищем, і які в середньому принаймні на 50% збільшені, ніж звичайні поверхні агрегатів, які включають тільки вказаний принаймні один другий та вказаний принаймні один третій амфіпатичний компонент, у тих же концентраціях і, у разі необхідності, після корегування для досягнення фізико-хімічної дії у відсутності вказаного третього амфіпатичної сполуки (МУС).

Наступним втіленням цього винаходу є одержання суспензій агрегатів із збільшеною поверхнею у рідкому середовищі, які включають: принаймні один перший (мембраноутворюючий компонент, МУС), принаймні один другий (мембранодестабілізуючий компонент, МДС), і принаймні один третій (мембранодестабілізуючий компонент, МДС), причому третім компонентом є звичайно лікарський засіб, - в яких вказані агрегати із збільшеною поверхнею (АЗП) можуть проникати у неушкоджену шкіру ссавців і таким чином збільшувати концентрацію лікарського засобу у шкірі та/або збільшувати область розповсюдження лікарського засобу під шкірою, у порівнянні з результатами нанесення на шкіру того ж лікарського засобу у розчині. У окремому варіанті таких суспензій, вказані агрегати із збільшеною поверхнею є охопленими мембранами, наповненими рідиною везикулами, вказаним першим компонентом є мембраноутворюючий ліпід, і вказаними другим і третім компонентами є мембранодестабілізуючі компоненти.

Іншим предметом цього винаходу є одержання комбінації принаймні одного першого (мембраноутворюючого компонента, МУС), принаймні одного другого (мембранодестабілізуючого компонента, МДС), і принаймні одного третього (мембранодестабілізуючого компонента, МДС) амфіпатичного компонента, суспендованого у придатному рідкому середовищі у формі змішаних амфіпатичних агрегатів із збільшеною поверхнею (АЗП) з одним або декількома бішароподібними змішаними амфіпатичними покриттями, в якій

- вказана принаймні одна перша речовина схильна до аутоагрегації та є принаймні у 10 разів менш розчинною у вказаному рідкому середовищі, ніж вказана принаймні одна друга і вказана одна третя речовина, що дозволяє першій речовині утворювати збільшені поверхні,

- вказана принаймні одна друга речовина є принаймні у 10 разів більш розчинною, ніж вказана принаймні одна перша речовина у вказаному рідкому середовищі і яка окремо схильна до утворення, або сприяє утворенню поверхонь, які є принаймні у 2 рази меншими, ніж поверхні, які містять принаймні одну першу речовину окремо,

- вказана принаймні одна третя речовина також є принаймні в 10 разів більш розчинною у вказаному рідкому середовищі, ніж перша речовина, а також, необов'язково, утворює аутоагрегати із показником агрегації принаймні у 10 разів менше, ніж аутоагрегати вказаної першої речовини; та

- такі збільшені поверхні, які містять принаймні одну першу, принаймні одну другу і принаймні одну третю речовину у рівновазі, мають принаймні на 50% збільшені поверхні, ніж поверхні, утворені принаймні однією другою та принаймні однією третьою речовинами окремо, у тій же самій концентрації і, у разі необхідності, після корегування для досягнення фізико-хімічної дії у відсутності вказаної першої амфіпатичної сполуки (МУС).

Ще одним предметом даного винаходу є рецептура на основі комбінації принаймні одного першого (мембраноутворюючого компонента, МУС), принаймні одного другого (мембранодестабілізуючого компонента, МДС), і принаймні одного третього (мембранодестабілізуючого компонента, МДС) амфіпатичного компонента, суспендованого у придатному рідкому середовищі у формі відповідних змішаних агрегатів зі збільшеною поверхнею (АЗП) з одним або декількома, переважно бішароподібними, змішаними амфіпатичними покриттями, в якій МУС окремо утворює агрегати із збільшеною поверхнею, показник агрегації яких складає принаймні 5000, і переважно більше, ніж 10000, і в якій як МДС окремо, так і комбінація обох МДС утворює менші агрегати, які фактично не мають збільшених поверхонь і показником агрегації 5000, і переважно нижче 1000, які контактують із вказаним придатним рідким середовищем.

Усі композиції за даним винаходом, які містять три амфіпатичні сполуки, які разом утворюють агрегати із збільшеними поверхнями, мають або визначене значення солюбілізації, або фактично містять більше, ніж 0,1 молярний % солюбілізуючої кількості тих компонентів, які у більшій концентрації могли б розчинити агрегати із збільшеною поверхнею.

Всі втілення винаходу є корисними для рецептур для нанесення, введення або транспортування принаймні одного активного інгредієнта, який може знаходитись разом із вказаними трьома речовинами, зокрема для медичних та біологічних цілей, у та через бар'єри і ущільнення, такі як шкіра теплокровних тварин і т.п.

Переважно, адаптивність збільшеної поверхні, яка включає всі три вказані амфіпатичні компоненти, до тиску навколишнього середовища перевищує на принаймні 20%, або принаймні у два рази стандартне відхилення від звичайного визначення (на скільки б не було воно меншим) адаптивності збільшеної поверхні, яка містить принаймні один перший і принаймні один другий амфіпатичні компоненти, використані у відповідних концентраціях, або адаптивності збільшеної поверхні, яка містить принаймні один перший і принаймні один третій амфіпатичні компоненти у відповідних концентраціях, якою б меншою вона не була.

Адаптивність може бути виражена як обернене значення r^* . Це значення r^* звичайно вище, ніж 50%, часто становить близько 60%, і переважно становить 57% від P_{max} .

Також ми несподівано виявили, що різноманітні комбінації принаймні двох амфіпатичних компонентів, одним з яких є NSAID, які можуть значно дестабілізувати агрегати на основі ліпідів і інших стабільних агрегатів із збільшеною поверхнею, звичайно у формі бішарової мембрани, можуть синергічно збільшити одержану адаптивність трикомпонентного агрегату. Одночасно, здатність до деформації форми агрегату (мембрани) також синергічно підвищується. Отже, потік такої суспензії агрегатів через вузькі пори збільшується та/або характерний тиск, який проштовхує певний потік через відповідний пористий бар'єр, зменшується.

Таким чином здатність принаймні трикомпонентних агрегатів проходити через напівпроникний бар'єр покращується. Ця обставина несподівано передбачає, що краплі, покриті бікомпонентною бішаровою мембраною, вже мають достатню здатність перетинати бар'єр у порівнянні із краплями, які мають звичайний ліпідний бішар.

Збільшення адаптивності вказаних агрегатів із збільшеною поверхнею з принаймні трьома амфіпатичними компонентами та/або зниження тиску, який проштовхує агрегати через біологічний бар'єр, має важливі та, несподівано, практичні наслідки. Зокрема, при нанесенні вказаних агрегатів на шкіру як приклад біологічного напівпроникного бар'єра, рівень транспортування асоційованих з агрегатами NSAID через такий бар'єр збільшується і вони проникають глибше. Це обумовлюється диференціальним зазором у поверхневих шарах шкіри, в яких проходить шкірний кровообіг, між лікарським засобом, який може проникати безпосередньо у кровоносні капіляри, та агрегатами, які несуть лікарський засіб, які є дуже великими для проходження в такі капіляри. Це означає, що носії NSAID проникають глибше, ніж лікарський засіб з розчину, що обумовлює більш глибоку обробку тканин NSAID у місці нанесення лікарського засобу на шкіру. Підтверджуючі докази цього наведені в одному з Практичних прикладів. Такий висновок не є передбачуваним, зважаючи на те, що прості комбінації NSAID і фосfolіпідів вже забезпечили краще і глибше транспортування лікарського засобу через шкіру, ніж відомі рецептури на основі розчинів NSAID.

Наступні об'єкти і переваги цього винаходу стануть очевидними з наступного опису переважних втілень, які включають оптимальну форму рецептури.

У цьому винаході загальні терміни, які вживаються вище і далі за текстом, мають наступні значення.

Термін "агрегат" означає групу більше, ніж однієї амфіпатичних речовин, які є однаковими або різними.

Невеликий агрегат, як він використовуються у цьому винаході, має показник агрегації $n_a > 3$, що передбачає, що він містить принаймні 3 молекули, але не більше, ніж $n_a < 5000$, або більш переважно $n_a < 1000$, що передбачає, що він містить не більше, ніж 5000 або 1000 молекул. Терміни "агрегат із збільшеною поверхнею (АЗП)", "агрегат із збільшеною поверхнею", "везикула", або "збільшена поверхня", як вони використовуються в описі цього винаходу, всі мають показник агрегації > 5000 , що передбачає, що вони містять принаймні 5000 молекул, і найчастіше мають навіть вищий показник агрегації, тобто містять навіть більшу кількість молекул. Переважні АЗП мають показник агрегації $n_a > 10000$, і навіть більш переважно $n_a > 50000$. Для рецептури, яка містить агрегати, посилання завжди робитиметься на середній показник агрегації, або середню кількість молекул у агрегаті, якщо не вказано інше. Термін "показник агрегації" відповідає кількості молекул, які разом утворюють агрегат. Відповідні способи визначення n_a є відомими у цій галузі.

Якщо ліпідний агрегат наповнений водою і оточений принаймні однією мембраною, він називається ліпідною везикулою. Відповідно до визначення, даного у цьому винаході, мембраною є суміш принаймні трьох амфіпатичних речовин (МУС+МДС₁+МДС₂), переважно двохарова; мембранодестабілізуючий компонент за винаходом потенційно є комбінацією МУС-МДС (тобто змішаним амфіпатичним асоціатом).

Агрегати згідно з даним винаходом покриті половинним бішаром, одним або декількома бішарами. Вони можуть також називатись змішаним амфіпатичним покриттям(и) і відповідати ліпідному моношару, бішару, або олігошарам, відповідно.

Для твердого агрегату, поверхня якого складається тільки з одного шару молекул (моношару), площа поверхні агрегату $S_{\text{агрегату}}$ визначається шляхом множення показника агрегації і площі поверхні однієї молекули, на яку здійснюється вплив, $S_{\text{молекули}}$

$$S_{\text{агрегату}} = n_a \times S_{\text{молекули}}$$

$S_{\text{молекули}}$ може визначатись або безпосередньо, тобто у ленгмюровській кюветі, або способом дифрактометрії чи рефлектометрії, або може бути підрахована за допомогою будь-якої приданої обчислювальної моделі (наприклад HyperChem).

Агрегат із бішаровим покриттям має вдвічі меншу площу поверхні:

$$S_{\text{агрегату}}(\text{бішар}, n_a) = 0,5 S_{\text{агрегату}}(\text{моношар}, n_a).$$

"Радіус агрегату" r_a для сферичного агрегату пропорційний квадратному кореню поверхні агрегату:

$$r_{\text{агрегату}} = (S_{\text{агрегату}}/4\pi)^{0,5}$$

інших геометричних форм агрегату, які визначаються за допомогою відповідної формули.

Термін "бар'єр" у контексті цього винаходу означає [як, наприклад, у EP 0475160 і WO 98/17255] тіло із наскрізними вузькими порами, причому такі вузькі пори мають радіус, який принаймні на 25% менший, ніж радіус АЗП (які вважаються сферичними) перед проникненням АЗП через такі пори.

Термін "вузький", який використовується відносно пор, означає, що радіус пор значно, звичайно принаймні на 25%, переважно на 30% менший, ніж радіус предмета, який досліджується щодо його здатності перетинати пори. Необхідна різниця звичайно має бути більшою для вузьких пор. Відповідно, обмеження у 25% достатньо придатне для діаметра $> 150\text{нм}$, в той час як необхідність у $> 100\%$ різниці більш придатна для менших систем, наприклад діаметр яких становить $< 50\text{нм}$. Якщо діаметр становить приблизно 20нм, часто необхідна принаймні 200% різниця із діаметром агрегату.

Термін "напівпроникний", який застосовується відносно бар'єра, означає, що розчин може перетинати трансбар'єрні проходи, в той час як суспензії неадаптивних агрегатів (більших, ніж за визначенням "вузьких" пор, звичайно на 150-200% більших, ніж діаметр таких проходів) не можуть. Відомі ліпідні везикули (ліпосоми), одержані з звичайного фосфатидилхоліну у гелевій ламелярній фазі, або іншої біологічної суміші фосфатидилхолін/холестерин 1/1 моль/моль, або як порівняно великі масляні краплі, які мають визначений відносний діаметр, є прикладами неадаптивних агрегатів.

Термін "стабільний" означає, що тестові агрегати не змінюють діаметр мимоволі, або під механічним тиском, пов'язаним із їх транспортуванням (наприклад під час проходження через напівпроникний бар'єр), неприйнятним чином, що найчастіше означає зміну у рамках фармацевтичного прийнятного ступеню. 20-40% зміна звичайно вважається прийнятною; зменшення або збільшення вдвічі діаметра агрегату є критичним, а більші зміни діаметра агрегату є звичайно неприйнятними. Альтернативно і дуже часто, зміна діаметра агрегату внаслідок перетинання пор під тиском застосовується для оцінки стабільності системи; в такому випадку застосовуються ті ж критерії, що і для "вузьких" пор, з відповідними змінами. Для одержання правильного показника зміни діаметра агрегату, може виникнути необхідність у поправці на вплив потоку/завихрення. Такі методики більш детальні описані у [публікації заявника, Cevc G., Schatzlein A., Richardsen H. (2002) *Ultradefortable Lipid Vesicles Can Penetrate the Skin and other SemiPermeable Barriers Intact. Evidence from Double Label CLSM Experiments and Direct Size Measurements. Biochim. Biophys. Acta* 1564:21-30].

Термін "опір бар'єра транспортуванню" описує опір окремого бар'єра транспортуванню певної рідини із або без суспендованих в ній агрегатів. З математичної точки зору, опір дорівнює співвідношенню тиску, що обумовлює транспортування, та швидкості транспортування (=потіку): опір=дельта p / I_{ja}. У числовому вираженні, яке використовується у деяких прикладах у цьому документі, опір бар'єра відповідає загальному об'єму рідини, яка може профільтруватись через певний бар'єр під певним тиском протягом певного проміжку часу. Альтернативно, функціонально опір бар'єра описують через тиск, необхідний для досягнення певного потоку.

В цілому, опір бар'єра транспортуванню лінійно зменшується в залежності від кількості і загальної площі пор у певному бар'єру транспортування. Для відносно невеликих пор, показник опору може також залежати від середнього діаметру пор, в цілому внаслідок дії тертя/в'язкості. Окрім того, опір бар'єра транспортуванню залежить від характеристик рідини/суспензії, яка транспортується, і таким чином дуже залежить від адаптивності суспендованих часточок і, інколи, від їх концентрації. У першому наближенні, ця чутливість обумовлюється втратою еластичності і в'язкості під час транспортування.

Термін "адаптивність" агрегату, який визначає "придатний вигин поверхні" означає здатність певного агрегату легко змінювати, і головне зворотно, свої властивості, такі як форма, коефіцієнт витягування, а

також співвідношення поверхні до об'єму. Для цього винаходу є дуже важливим є доведення форми агрегату і властивостей до анізотропного тиску, обумовленого перетинанням пор. Достатня адаптивність передбачає, що агрегат здатний витримувати різні однонаправлені сили або напір, такий як тиск, без значної фрагментації, і характеризує "стабільний" агрегат. Якщо агрегат проходить через бар'єр, виконуючи ці умови, терміни "адаптивність" і "здатність до зміни" (форми) плюс "проникність" є в цілому еквівалентними.

Проходження цілісних із високою здатністю до деформації змішаних ліпідних агрегатів через вузькі пори у напівпроникному бар'єрі свідчить про високу адаптивність агрегатів. Якщо радіус пор удвічі менший, ніж середній радіус агрегатів, агрегат повинен змінювати свою форму і співвідношення поверхні до об'єму принаймні на 100% для проходження без фрагментації через бар'єр. Легка і зворотна зміна форми агрегату у будь-якому випадку означатиме високу здатність агрегату до деформації і вимагає значної адаптації співвідношення поверхні до об'єму. Власне зміна співвідношення поверхні до об'єму передбачає: а) високу здатність до стискання об'єму, наприклад у випадку щільних крапель, які містять речовину, яка відрізняється і не змішується з суспендуючою рідиною; б) високу проникність мембрани агрегату, наприклад у випадку везикул, в яких вільно проходить обмін рідини між внутрішнім та зовнішнім об'ємом везикули.

Таким чином визначення здатності певної суспензії агрегатів перетинати напівпроникний бар'єр із вузькими порами дозволяє простим чином функціонально протестувати адаптивність агрегату, як описано в Практичних прикладах. Така здатність суспензій достатньо стабільних агрегатів обернено пропорційна опору бар'єра ефективному транспортуванню і, у першому наближенні, пропорційна адаптивності везикул $a_b = a_a$ (підрядкові знаки в та а означають везикулу і агрегат, відповідно). У разі відсутності інших величин адаптивності, обернена величина опору бар'єру транспортуванню, або значення $1/p^*$, визначення якого наведено нижче, може застосовуватись для характеризувати адаптивності агрегатів в суспензії.

Адаптивність везикулоподібних агрегатів залежить від зворотної проникності і здатності до деформації мембрани везикули. Проникність ліпідного бішару може бути визначена відомими способами, такими як спосіб осмотичного набухання, описаний у багатьох наукових роботах, а також у [Phospholipids Handbook, видання G. Sevc для Marcel Dekker Publishers (New York, 1993)]. Описано і не так точно, але все ж придатно, проникність бішару везикули можна перевірити шляхом перевірки середнього діаметра агрегату перед та після перетинання пори: розрив та фрагментація везикули свідчить про непроникність мембрани агрегату. У випадку ліпідних везикул, це є свідченням непроникності ліпідного бішару. Здатність до деформації відкритої мембрани визначається еластичністю ліпідного бішару. Цей показник пропорційний пружності бішару при вигині і, таким чином, визначається коефіцієнтом пружності мембрани при вигині-коефіцієнтом пружного вигину бішару Ψ . Останній параметр може бути визначений декількома способами, відомими у цій галузі, включно із вимірюваннями шляхом відсмоктування піпеткою, дослідженням форми везикули або коливання, деформації бішару під тиском під мікроскопом із збільшенням до атомів, і т.д. Густина енергії пружної деформації бішару везикули із радіусом $r_{вез}$ представлена формулою $B/2r_{вез}^2$, яка демонструє, що найбільш еластичні/гнучкі бішари, які мають найменше B-значення, є найбільш здатними для деформації. Для фосфатидилхолінових бішарів в рідкій ламеллярній фазі B-значення звичайно є у порядку 10^{-19} J. Це значення є принаймні на один порядок значення вище, ніж відповідне значення, визначене для придатної суміші МДС-МУС, або МДС-МДС-МУС, яке складає $B \sim 5 \cdot 10^{-17}$ J. Це пояснює чому описані трикомпонентні амфіпатичні суміші утворюють дуже гнучкі бішари і везикули із високою здатністю до деформації.

Важливо усвідомити, що будь-яка властивість системи, яка може знизити адаптивність форми агрегатів також зменшує ймовірність того, що агрегат перетне пори, радіус яких менший, ніж середній радіус агрегату. Відповідно, внесення великих тіл, що не здатні стискуватись (наприклад крапель масла), у або між здатних до деформації агрегатів знижує, якщо зовсім не блокує, рівень транспортування через бар'єр. Нездатність до стискування ядра агрегату також має негативний вплив. Тому агрегати у формі (ліпідних) везикул, суспендованих у і наповнених водою, яка майже не стискається, повинні виштовхувати деяку кількість води з везикули під час деформації агрегату для забезпечення високої/максимальної адаптивності. Введення агентів, що підвищують жорсткість мембрани, (включаючи холестерин і інші стероли, слабо полярні ліпіди із довгим ланцюгом, і т.д., як квазі-МУС) у бішари також зменшує адаптивність одержаних змішаних агрегатів. Везикулоподібні агрегати з багатьма бішаровими покриттями (=мембранами) також відносно неадаптивні (тобто мають низьке значення a_a , визначення якому наведено нижче у тексті) і повинні проштовхуватись із прикладенням більшої сили (тобто мають вище значення p^* , визначення якому наведено нижче у тексті) через вузькі пори, ніж агрегати, які мають тільки декілька, або тільки одне таке покриття. Це пояснюється наступним: в цілому, адаптивність агрегату обернено пропорційна кількості бішарів, які зберігають рідинний склад агрегату. Додаткові системні зміни, які мають негативний вплив на адаптивність агрегату можуть бути проаналізовані подібним чином.

Якщо везикула може проходити через вузьку пору без незворотного доведення її діаметра у межах 50% або навіть 100% області невизначеності, бішарова мембрана везикули відповідно до цього винаходу є проникною, а також гнучкою. Для визначення адаптивності ліпідного агрегату таким чином корисно застосовувати інше втілення цього винаходу за допомогою наступного способу:

1) вимірювання потоку j_a суспензії агрегатів через напівпроникний бар'єр (наприклад гравіметричним способом) під різними тисками, що зумовлюють транспортування через бар'єр дельта р;

2) підрахування залежності тиску від здатності до проникання через бар'єр Р для суспензії шляхом розділення кожного вимірюваного значення потоку на відповідне значення просуваючого тиску:

$$P(\text{дельта } p) = j_a(\text{дельта } p) / \text{дельта } p;$$

3) контролювання співвідношення кінцевого і початкового діаметра везикули $2r_{вез}$ (дельта р)/ $2r_{вез,0}$ (наприклад аналізом динамічного світлорозсіювання), де $2r_{вез}$ (дельта р)/ є діаметром везикули після проходження через напівпроникний бар'єр під тиском дельта р, і де $2r_{вез,0}$ є початковим діаметром везикули, і, у разі необхідності, внесення поправки на вплив швидкості потоку;

4) порівняння обох наборів показників Р (дельта р) і $r_{вез}$ (дельта р)/ $r_{вез,0}$, для визначення рівня при якому можливо досягти сумісності високої адаптивності агрегату і його стабільності; також є корисним, але не абсолютно необхідним, записати у параметричній формі експериментальні показники проникності з

наступною апроксимацією за системою Максвелла у показниках необхідного тиску p^* і максимального значення тиску P_{\max} , що представлено у графічному вигляді на наступних ілюстративних схемах.

Фіг.1-4 схематично ілюструють фізичні і молекулярні принципи, що лежать в основі вищевказаного підходу і математичну модель, яка використана для аналізу відповідних експериментальних показників.

Можливо сумувати всі складові просуваючої агрегат енергії (енергія/і деформації, температури, робота на зріз) у одну загальну енергію. Рівновага щільності насичення енергетичних рівнів агрегату потім може застосовуватись для розподілення за системою Максвелла. Врешті решт було зроблено висновок, що всі агрегати, загальна енергія яких є більшою, ніж енергія активації, $E > E_A$, здатні проникати через бар'єр. Таким чином, можливість перетинання пор такими агрегатами представлена як:

$$P(e) = 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{1}{e}}\right) + \sqrt{\frac{4}{\pi e}} \cdot \exp\left[-\frac{1}{e}\right],$$

де e є безрозмірною енергією агрегату в одиницях активуючої енергії E_A .

Тому є можливим представити здатність певної суспензії проникати через бар'єр у вигляді функції зумовлюючого транспортування тиску ($=$ різниця проштовхуючого тиску) p ($=$ дельта p) наступним чином:

$$P(P_{\max}, p^*, p) = P_{\max} \cdot \left\{ 1 - \operatorname{erf}\left(\sqrt{\frac{p^*}{p}}\right) + \sqrt{\frac{4p^*}{\pi p}} \cdot \exp\left[-\frac{p^*}{p}\right] \right\} \quad (*)$$

P_{\max} є максимально можливою проникністю певного бар'єра. (Для агрегатів із нульовим опором транспортуванню вона дорівнює проникності потоку суспендуемого середовища). p^* є параметром, який потребує доведення і який описує чутливість до тиску і, відповідно, опір транспортуванню тестової системи. (Для бар'єрів із фіксованим радіусом пор ця чутливість є лише функцією властивостей агрегату. Для невзаємодіючих частинок ця чутливість залежить від адаптивності агрегату, що дозволяє зробити припущення, що a_a пропорційно $1/p^*$).

У переважному втіленні цього винаходу експериментальний підхід для кількісного визначення адаптивності агрегату полягає у співвідношенні показника адаптивності везикули з різницею оберненого тиску, що необхідно для одержання певного визначеного наперед, дійсно релевантного дробу максимального досяжного співвідношення потік/тиск щодо суспензії везикул; застосування 50-60% максимального критерію проникності (P_{\max}) дає відповідні результати. Зокрема, всі наведені у цьому описі показники p^* відповідають 57% від P_{\max} . Таким чином, показник адаптивності, включаючи нецікаву константу, представлений у вигляді оберненого значення p^* , яке дорівнює 57% від значення P_{\max} .

Зробивши ще декілька обґрунтованих припущень, можна застосовувати експериментально визначене значення p^* для підрахування активуючої енергії E_A для трансбар'єрного транспортування агрегатів везикул здатних до адаптації. Основною енергією у роботі деформації бішару є енергія пружної деформації бішару; таким чином, у разі необхідності, енергія проникнення бішару може бути виведена з E_A -показника. На завершення, енергія пружної деформації бішару може бути переведена у густину енергії пружної деформації бішару, яка залежить від коефіцієнта пружного вигину бішару, B , як було описано вище у тексті. Енергія проникнення бішару, незалежно, може співвідноситися з роботою, необхідною для розриву бішарової мембрани, і, таким чином, з ліричним напруженням бішару, припускаючи, що енергія пружної деформації є набагато меншою, ніж енергія проникності мембрани.

Для звичайних ліпідних везикул така робота була проведена групою [B. Frisken (cf. Biophys. J. 74: 2996-3002 (1998) і Langmuir 16: 928-933 (2000))], поміж інших. Однак, для оптимізації суспензій агрегатів для транспортування через бар'єр немає необхідності у такому детальному аналізі, тому він і не проводиться у цій заявці.

Термін "рідке суспендує середовище", або "рідке середовище", або "придатне рідке середовище" визначений у [EP 0475160 та у WO 98/17255].

Термін "амфіпатична речовина" (або амфіпатичний компонент) є будь-якою речовиною, здатною утворювати АЗП, або модифікувати адаптивність АЗП, при приведенні в контакт з рідким суспендуєм середовищем.

Для більш широкого визначення, амфіпатичні речовини поділені на дві підгрупи, "мембраноутворюючі сполуки" (МУС) або "формуюча поверхню", або "формуюча збільшену поверхню", або "утворююча поверхню речовина", які здатні утворювати агрегати із збільшеною поверхнею (АЗП), та "мембранодестабілізуючі сполуки" (МДС). Останні звичайно підвищують здатність до адаптації утворених МУС АЗП.

У деяких втіленнях визначено, що з трьох амфіпатичних сполук, однієї МУС і двох МДС, які утворюють АЗП, одна МДС утворює невеликі агрегати, інша МДС окремо, необов'язково, утворює невеликі агрегати, і комбінація обох МДС утворює невеликі агрегати, які знаходяться у контакті з вказаним рідким суспендуєм середовищем. АЗП і невеликі агрегати виражені у одиницях показника агрегації як було описано вище.

У деяких втіленнях три амфіпатичні сполуки, одна МУС і дві МДС, які утворюють АЗП, описуються з точки зору їх розчинності у рідкому суспендуєм середовищі. МУС характеризуються як менш розчинні, ніж МДС принаймні на коефіцієнт 2. У більш переважних втіленнях МУС характеризуються як менш розчинні, ніж МДС принаймні на коефіцієнт 10, а в переважних втіленнях показники розчинності двох МДС різняться принаймні на коефіцієнт 2. Альтернативно або одночасно, МУС характеризуються як менш розчинні, ніж МДС принаймні на коефіцієнт 10, одна МДС утворює агрегати із поверхнями, які є принаймні у 2 рази меншими, ніж поверхні агрегатів, утворених МУС, а інші МДС утворюють агрегати із показником агрегації, який є принаймні у 10 разів менше, ніж показник агрегації агрегатів, утворених МУС. Ще можливо

описати МДС як молекули, які звичайно характеризуються співвідношенням гідрофільність-ліпофільність (HLB) у межах 10-20, навіть переважно у межах 12-18, і найбільш переважно у межах 13-17.

У деяких втіленнях, МУС і МДС описуються як такі, що утворюють у комбінації одного МУС та двох різних МДС агрегати із збільшеною поверхнею, поверхні яких є принаймні в середньому на 50% збільшеними, причому збільшення означає те, вони є більшими, ніж поверхні агрегатів, які містять лише два різних МДС окремо, у тих же концентраціях та, у разі необхідності, після корегування для досягнення фізико-хімічної дії при відсутності вказаної МУС.

У деяких втіленнях одночасно вживаються декілька або усі визначення.

У значенні цього винаходу, МУС є переважно ліпідом, і більш переважно фосфороліпідами як визначено вище.

Амфipатичні речовини у значенні цього винаходу включають мембраноутворюючі речовини і "погранично-активні (поверхнево-активні)" речовини, також відомі з [EP 0475160 і WO 98/17255], але в рамках обмежень, наведених у формулі винаходу.

Термін "лікарський засіб" означає біологічно або терапевтично активний компонент, наприклад медикament. Якщо не зазначено інше, родові назви, запропоновані Світовою Організацією охорони здоров'я (WHO) (Рекомендовані міжнародні непатентовані назви), такі як, наприклад, наведені в каталозі Мерка, використовуються для лікарських засобів, які більш детально вказані нижче у тексті.

Термін "низький", який вживається відносно молекулярної маси поліпептиду означає молярну масу нижче 1500, а термін "проміжна" у тому ж контексті означає молярну масу між 1500 і 5000.

Термін "нижчий", який вживається відносно органічних радикалів, наприклад нижчий алкіл, нижчий алкілен, нижчий алкокси, нижчий алканол, і т.д., означає, що такі органічні радикали, якщо окремо не зазначено інше, містять до і включно 7, переважно до і включно 4 атоми вуглецю.

Термін "довгий", який вживається відносно жирного залишку, приєднаного до ліпиду, поверхнево-активної речовини, або лікарського засобу передбачає присутність 10-24 атомів вуглецю в алкільному, алкенільному, алкокси, алкенілокси, або ацилокси ланцюгах, які разом або окремо у кожному випадку мають назву класу "жирних ланцюгів". Також цей термін включає "жирні кислоти", які мають один розгалужений або циклічний, але полярний або слабкополярний, сегмент, які детально тут не описуються.

Квадратні дужки в тексті вживаються відносно молярних концентрацій речовини, яка вставлена у дужки, якщо не вказано інше.

Терміни "поверхнево-активна" і "погранично-активна" означають здатність певної третьої сполуки змінювати поверхневе натягнення та/або натягнення граничного шару у системах, які містять принаймні дві сполуки, які утворюють поверхню або граничний шар.

У цьому описі терміни "сполука", "речовина" і "компонент" в цілому означають один хімічний елемент, який, однак, не повинен бути одним і тим же.

Термін "уявна константа дисоціації" означає вимірювану константу дисоціації (тобто іонізації) лікарського засобу. Для багатьох лікарських засобів, включно із NSAID, є різною в основному розчині та у гомо- або гетероагрегатах. Для кетопрофену, показник рKa в розчині складає приблизно 4,4, в той час як показник рKa, вимірюваний вище концентрації, при якій можлива асоціація лікарського засобу, складає приблизно 5, і зменшується приблизно лінійно відносно оберненої іонної сили основного розчину. Значення рKa кетопрофену, зв'язаного з ліпідними бішарами, також збільшується із збільшенням загальної концентрації ліпідів і складає приблизно 6 і 6,45 у суспензіях із 5ваг.% і 16ваг.% загальної кількості ліпідів у 50ММ моновалентному буфері, відповідно. Для диклофенаку, значення рKa в основному розчині складає приблизно 4, в той час як значення рKa цього лікарського засобу у ліпідних бішарах було визначене у межах ~6,1. Значення рKa у розчинах, представлені у літературі для мелоксикаму, піроксикаму, напроксену, індометацину і ібупрофену, відповідають 4,2 (і 1,9), 5,3, 4,2-4,7, 4,5, і 4,3 (або у деякого твердження 5,3), відповідно.

Термін "здатність до деформації" агрегату тісно пов'язаний із терміном "адаптивність". Будь-яка значна зміна у формі агрегату, яка не викликає значної фрагментації агрегату свідчить про достатню здатність до деформації агрегату, а також передбачає значну зміну у співвідношенні поверхні до об'єму деформованого агрегату. Здатність до деформації може таким чином вимірюватись у тих же дослідженнях, що і запропоновані для визначення адаптивності агрегату, або також може бути визначена шляхом оптичних вимірювань, які демонструють зворотні зміни форми.

Термін "NSAID" (нестероїдний протизапальний лікарський засіб) в цілому означає хімічну речовину, яка діє як антагоніст ліпоксигенази, циклооксигенази-1 і циклооксигенази-2.

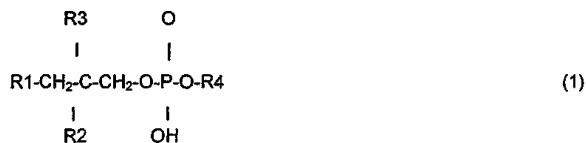
Приклади включають солі заміщених фенілоцтових кислот, або 2-фенілпропіонових кислот, такі як алклофенак, ібуфенак, ібупрофен, клінданак, фенклорах, кетопрофен, фенпрофен, індопрофен, фенклофенак, диклофенак, флурбіпрофен, піропрофен, напроксен, беноксапрофен, карпрофен або циклопрофен; гетероарилоцтові кислоти, або 2-гетероарилпропіонові кислоти, які мають радикал 2-індол-3-іл або пірол-2-іл, та які проявляють анальгетичну активність, наприклад індометацин, оксметацин, інтразол, ацетметазин, цинметацин, зомепірак, тольметин, колпірак або тіапрофенова кислота; інденілоцтові кислоти, які проявляють анальгетичну активність, наприклад суліндак; гетероарилоксиоцтові кислоти, які проявляють анальгетичну активність, наприклад бензадак; NSAID оксикамової родини включають піроксикам, дроксикам, мелоксикам, теноксикам; також цікавим лікарським засобом класу NSAID є меклофенамат і т.д.

Перелік NSAID, які звичайно застосовуються, наведений у наступній таблиці:

NSAID	Деякі загальновживані торгові назви
Ацетамінофен	Tylenol
Циміцифуга	Artrol
Холін саліцилат-Mg саліцилат	Trilisate
Диклофенак	У вигляді солі Na: Apo-Diclo, Apo-Diclo SR, Arthrotec, Diclofenac Ect, Novo-Difenac, Novo-Difenac SR, Nu-Diclo, Taro-Diclofenac, Voltaren, Voltaren SR; у

	вигляді солі K: Voltaren Rapide
Дифлунізал	Apo-Diflunisal, Dolobid, Novo-Diflunisal, Nu-Diflunisal
Етодолак	Ultradol
Фенопрофен кальцію	Nalfon
Флоктафенін	Idarac
Флурбіпрофен	Ansaid, Apo-Flurbiprofen FC, Froben, Froben SR, Novo-Flurprofen, Nu-Flurbiprofen
Ібупрофен	Actiprofen, Advil, Advil Cold & Sinus, Amersol, Apo-Ibuprofen, Excedrin IB, Medipren, Motrin, Motrin IB, Novo-Profen, Nuprin, Nu-Ibuprofen
Індометацин	Apo-Indometacin, Indocid, Indocid SR, Indolec, Novo-Methacin, Nu-Indo, Pro-Indo, Rhodacine
Кетопрофен	Apo-Keto, Apo-Keto-E, Novo-Keto, Novo-Keto-Ec, Nu-Ketoprofen, Nu-Ketoprofen-E, Orudis, Orudis E, Orudis SR, Oruvail, PMS-Кетопрофен, PMS-Ketoprofen-E, Rhodis, Rhodis-EC
Кеторолак	Acular, Toradol
Саліцилат магнію	Back-Ese-M, Doan's Backache Pills, Herbogesic
Мефенамова кислота	Ponstan
Набуметон	Relafen
Напроксен	Apo-Naproxen, Naprosyn, aprosyw-E, Naxen, Novo-Naprox, Nu-Naprox, PMS-Naproxen; або у натрієвій формі: Anaprox, Anaprox DS, Apo-Napro-Na, Naproxiw-Na, Novo-Naprox Sodium, Synflex, Synflex DS
Оксифенбутазон	Oxybutazone
Фенілбутазон	Alka Phenyl, Alka Phenylbutazone, Apo-Phenylbutazone, Butazolidin, Novo-Butazone, Phenylone Plus
Піроксикам	Apo-Piroxicam, Feldene, Kenral-Piroxicam, Novo-Pirocam, Nu-Pirox, PMS-Piroxicam, Pro-Piroxicam, Rho-Piroxicam
Салсалат	Disalcid
Саліцилат натрію	Apo-Sulin, Dodd's, Dodd's Extra-Strength, Sulindac, Clinoril, Novo-Sundac, Nu-Sulindac, Sulindac
Теноксикам	Mobiflex
Тіапрофенова кислота	Albert Tiafen, Apo-Tiaprofenic, Surgam, Surgam SR
Толметін натрій	Novo-Tolmetin, Tolectin

Термін "фосфоліпід" має, наприклад, формулу



в якій один з радикалів R1 і R2 означає водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл, а інші радикали означають довгий жирний ланцюг, зокрема алкіл, алкеніл, алкокси, алкенілокси або ацилокси, кожен з яких має 10-24 атомів вуглецю, або обидва радикали R1 і R2 означають довгий жирний ланцюг, зокрема алкіл, алкеніл, алкокси, алкенілокси або ацилокси, кожен з яких має 10-24 атомів вуглецю, R3 означає водень або C₁-C₄-алкіл, і R4 означає водень, необов'язково заміщений C₁-C₇-алкіл або радикал карбогідрату, який має 5-12 атомів вуглецю або, якщо обидва радикали R1 і R2 означають водень або гідрокси, R4 означає радикал стероїду, або є його сіллю. Радикали R1, R2, R3 і R4 звичайно підбираються таким чином, щоб забезпечити, що ліпідна бішарова мембрана знаходитиметься у рідкій ламелярній фазі під час фактичного нанесення і добре підходить до вибраного лікарського засобу.

У фосфоліпіді формули 1, R1, R2 або R3, які мають значення C₁ -C₄-алкілу, є переважно метилом, але також можуть бути етилом, н-пропілом або н-бутилом.

Терміни алкіл, алкеніл, алкокси, алкенілокси або ацилокси мають їх звичайне значення. Довгі жирні ланцюги, приєднані до фосфоліпиду можуть також бути заміщеними будь-яким із звичайних способів.

Алкіл R1 або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 10 до 24 атомів вуглецю, наприклад н-децил, н-додецил (лаурил), н-тетрадецил (міристил), н-гексадецил (цетил), н-октадецил (стеарил), н-ейкозил (арахініл), н-докозил (бехеніл) або н-тетракозил (лігноцерил). У цьому та усіх відповідних наведених нижче визначеннях проміжні похідні з непарним числом є корисними, але менш переважними.

Алкеніл R1 та/або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 12 до 24 атомів вуглецю і подвійним зв'язком, наприклад 9-цис-додеценіл (лауролейл), 9-цис-тетрадеценіл (міристолейл), 9-цис-гексадеценіл (пальмітолейл), 9-цис-октадеценіл (петроселініл), 6-транс-октадеценіл (петроселаїдиніл), 9-цис-октадеценіл (олеїл), 9-транс-октадеценіл (елаїдиніл), 9-цис-ейкосеніл (гадолейл), 9-цис-докосеніл (цетолейл) або 9-цис-тетракосоїл (нервоніл). У цьому та усіх відповідних наведених нижче визначеннях, інші відповідні транс-похідні є також потенційно корисними, але менш переважними.

Алкокси R1 та/або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 10 до 24 атомів вуглецю, наприклад н-децилокси, н-додецилокси (лаурилокси), н-тетрадецилокси (міристилокси), н-гексадецилокси (цетилокси), н-октадецилокси (стеарилокси), н-ейкосилокси (арахінілокси), н-докосоїлокси (бехенілокси) або н-тетракосоїлокси (лігноцерилокси).

Алкенілокси R1 та/або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 12 до 24 атомів вуглецю, наприклад 9-цис-додеценілокси (лауролейлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристолейлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітолейнілокси), 6-цис-октадеценілокси, (петроселінілокси), 6-транс-октадеценілокси

(петроселаїдинілокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілокси (елаїдинілокси), і 9-цис-ейкосеніл (гадолеїнілокси), 9-цис-докосеніл (цетолінілокси) або 9-цис-тетракосил (нервонілокси).

Ацилокси R1 та/або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 10 до 24 атомів вуглецю, наприклад алканойлокси або алкеноїлокси, переважно н-деканойлокси, н-додеканоїлокси (лауроїлокси), н-тетрадеканоїлокси (міристоїлокси), м-гексадеканоїлокси (пальмітоїлокси), н-октадеканоїлокси (стеаройлокси), н-ейкосаноїлокси (арахіноїлокси), н-докосаноїлокси (бехеноїлокси) і н-тетракосаноїлокси (лігноцеройлокси).

Алкеноїлокси R1, та/або R2 є переважно нерозгалуженим з парним числом від 10 до 20 атомів вуглецю, наприклад 9-цис-додеценілокси (лауролеїлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристолеїлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітолеїноїлокси), 6-цис-октадеценілокси (петроселіноїлокси), 6-транс-октадеценілокси (петроселаїдиноїлокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілокси (елаїдиноїлокси), і 9-цис-ейкосеноїлокси (гадолеїноїлокси), 9-цис-докосеноїлокси (цетоліноїлокси) і 9-цис-тетракосеноїлокси (нервонілокси).

Необов'язково заміщений C1-C7-алкіл R4 є, наприклад, метилом, етилом, ізопропілом, н-пропілом, ізобутилом або н-бутилом, який може бути заміщений кислотними групами, наприклад, карбокси або сульфо, кислотними і основними групами, наприклад, карбокси і аміно, причому аміногрупа знаходиться у альфа-положенні відносно карбоксигрупи, вільними або етерифікованими гідроксигрупами, причому дві етерифіковані гідроксигрупи можуть бути з'єднані одна з одною двовалентним радикалом вуглеводню, наприклад метиленом, етиленом, етиліденом, 1,2-пропіленом або 2,2-пропіленом; або галогеном, наприклад хлором або бромом, нижчим алкоксикарбонілом, наприклад метокси- або етоксикарбонілом, або нижчим алкансульфонілом, наприклад метансульфоніл.

Заміщеним C1-C7-алкілом R4 є, наприклад, карбокси-нижчий алкіл, наприклад карбоксиметил, 2-карбоксиетил або 3-карбокси-н-пропіл, (омега-аміно-омега-карбокси-нижчий алкіл, наприклад 2-аміно-2-карбоксиетил або 3-аміно-3-карбокси-н-пропіл, гідрокси-нижчий алкіл, наприклад 2-гідроксиетил або 2,3-дигідроксипропіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, наприклад метокси- або етокси-метил, 2-метоксиетил або 3-метокси-н-пропіл, нижчий алкілендіокси-нижчий алкіл, наприклад 2,3-етилендіоксипропіл або 2,3-(2,2-пропілен)-діокси-пропіл, або гало-нижчий алкіл, наприклад хлор- або бром-метил, 2-хлор- або 2-бром-етил, 2- або 3-хлор- або 2- або 3-бром-н-пропіл.

Заміщений C1-C7-алкіл R4 є переважно етилом, заміщеним три-нижчим алкіламонієм, наприклад триметил- або триетил-амонієм, наприклад 2-триметиламоній-етилом або 2-амоній-етилом, або є, наприклад, омега-аміно-омега-карбокси-нижчим алкілом, наприклад 2-аміно-2-карбоксиетилом.

Вуглеводневий радикал R4, який має від 5 до 12 атомів вуглецю є, наприклад, радикалом природного моносахариду, який походить з пентози або гексози, присутньої у формі альдози або кетози. Детальні визначення найбільш відповідних вуглеводневих радикалів (пентоз, гексоз, дисахаридів, і т.д.) наведено у [патенті EP 0475160] даного заявника.

Радикал стероїду R4 є, наприклад, радикалом стеролу, естерифікованим фосфатидильною групою через гідроксигрупу, яка знаходиться у 3 положенні ядра стероїду.

Радикал стеролу є, наприклад, радикалом ланостеролу, сітостеролу, корпостанолу, холестеролу, глікохоловою кислотою, ергостеролом або стигмастеролом, переважно радикалом холестерину.

Якщо R4 означає радикал стероїду, R1 і R2 є переважно гідрокси і R3 є воднем.

Фосфоліпіди формули 1 можуть бути у формі вільних кислот, або у формі солей. Солі утворюються шляхом реакції вільної кислоти формули II з основою, наприклад розведеним водним розчином гідроксиду лужного металу, наприклад гідроксиду літію, натрію або калію, гідроксидом магнію або кальцію, розведеним водним розчином аміаку, або водним розчином аміну, наприклад моно-, ди-, три-нижчого алкіл аміну, наприклад етил-, диетил- або диетил-аміну, 2-гідроксиетил-три-C1-C4-алкіл-аміну, наприклад холіну, і основною амінокислотою, наприклад лізином або аргініном.

Фосфоліпід формули 1 має, зокрема, два ацилокси радикали R1 і R2, наприклад алканойлокси або алкеноїлокси, наприклад лауроїлокси, міристоїлокси, пальмітоїлокси, стеаройлокси, арахіноїлокси, олеїлокси, ліноїлокси або лінолеїлокси, і є, наприклад, натуральним лецитином (R3=водень, R4=2-триметиламонійетил) або цефаліном (R3=водень, R4=2-амоній етил), який має різні ацилокси радикали R1 і R2, наприклад лецитин з яйця, або цефалін з яйця, або цефалін з соєвих бобів, синтетичний лецитин (=фосфатидилхолін), або цефалін (=фосфатидилетаноламін), який має різні або ідентичні ацилокси радикали R1 і R2, наприклад 1-пальмітоїл-2-олеїлфосфатидилхолін, або фосфатидилетаноламін або дипальмітоїл, дистеароїл, диарахіноїл, диолеїл, диліноїл або дилінолеїлфосфатидилхолін або фосфатидилетаноламін, натуральний фосфатидилсерин (R3=водень, R4=2-аміно-2-карбоксиетил), який має різні ацилокси радикали R1 і R2, наприклад фосфатидилсерин з бичачого мозку, синтетичний фосфатидилсерин, який має різні або однакові ацилокси радикали R1 і R2, наприклад диолеїл-, диміристоїл- або дипальмітоїл-фосфатидилсерин, або натуральна фосфатидна кислота (R3 і R4=водень), яка має різні ацилокси радикали R1 і R2.

Фосфоліпід формули 1 є також фосфоліпідом, в якому R1 і R2 означають два однакові алкокси радикали, наприклад н-тетрадецилокси або н-гексадецилокси (синтетичний дитетрадецил або дигексадецилфосфатидилхолін або фосфатидилетаноламін), R1 означає алкеніл і R2 означає ацилокси, наприклад міристоїлокси або пальмітоїлокси (плазмалоген, R3=водень, R4=2-триметиламонійетил), R1 означає ацилокси і R2 означає гідрокси (натуральний або синтетичний лізофосфатидилхолін або лізофосфатидилетаноламін, наприклад 1-міристоїл- або 1-пальмітоїл-лізо-фосфатидилхолін або -фосфатидилетаноламін; натуральний або синтетичний лізофосфатидилсерин, R3=водень, R4=2-аміно-2-карбоксиетил, наприклад лізофосфатидилсерин з бичачого мозку або 1-міристоїл- або 1-пальмітоїл-лізофосфатидилсерин, синтетичний лізофосфатидилгліцерин, R3=водень, R4=CH₂OH-CHOH-CH₂-, натуральна або синтетична лізофосфатидна кислота, R3=водень, R4=водень, наприклад лізофосфатидна кислота з яйця або 1-лауроїл-, 1-міристоїл- або 1-пальмітоїл-лізофосфатидна кислота).

Ліпідом, аналогічний вищезазначеному фосфоліпіді і який може замінити його, є наприклад, лізофосфатидилхоліновий аналог, наприклад 1-лауроїл-1,3-пропандіол-3-фосфорилхолін, моногліцерид, наприклад моноолеїн або мономіристин, цереброзидом, гангліозид, або гліцерид, який не містить вільну

або есетрифіковану фосфорильну або фосфонільну групу у з положенні, наприклад діацилгліцерид або 1-алкеніл-1-гідрокси-2-ацилгліцерид, який має вказані ацильні або алкенільні групи, в яких 3-гідроксигрупа етеріфікована одним із зазначених вуглеводневих радикалів, наприклад радикалом галактозилу, наприклад моногалактозилгліцерином.

Ліпіди і деякі поверхнево-активні речовини, які вказані вище і далі за текстом, і які мають хіральний атом вуглецю, можуть існувати як в рацемічних сумішях, так і у формі оптично чистих енантіомерів у фармацевтичних композиціях, яка можна одержати і застосувати згідно з даним винаходом.

Термін "радикал стеролу" означає, наприклад, радикал ланостеролу, ситостеролу, копростанолу, холестеролу, глікохолевої кислоти, ергостеролу або стигмастеролу, є переважно радикалом холестерину, але може бути і іншим відомим у цій галузі радикалом стеролу.

Термін "поверхнево-активна речовина" також має звичайне значення. Довгий перелік відповідних поверхнево-активних речовин і відповідних визначень поверхнево-активних речовин наведений у [EP 0475160 і USP 6165500], який окремо включений до цього опису у якості посилання, і у відповідних довідниках з поверхнево-активних речовин або фармацевтики, таких як [Handbook of Industrial Surfactants або US Pharmacopoeia, Pharm. Eu., і т.д.]. Відповідно, наступний перелік є добіркою, яка не є повною або виключною, декількох видів поверхнево-активних речовин, які особливо є придатними або корисними за цією патентною заявкою. Вони включають іонізовані жирні кислоти із довгим ланцюгом, або жирні спирти із довгим ланцюгом, жирні солі амонію із довгим ланцюгом, такі як солі алкіл- або алкеноїл-триметил-, -диметил- і -метил-амонію, солі алкіл- або алкеноїл-сульфату, довголанцюгові жирні диметил-аміноксиди, такі як алкіл- або алкеноїл-диметил-аміноксиди, довголанцюгові жирні, наприклад алканоїл, диметил-аміноксиди, і, зокрема, додецил диметил-аміноксид, довголанцюгові жирні, наприклад, алкіл-N-метилглюкамід і алканоїл-N-метилглюкамід, такі як MEGA-8, MEGA-9 і MEGA-10, N-довголанцюгові жирні-N,N-диметилгліцини, наприклад N-алкіл-N,N-диметилгліцини, 3-(довголанцюгові жирні-диметиламонію)-алкансульфонати, наприклад 3-(ацилдиметиламонію)-алкансульфонати, довголанцюгові жирні похідні сульфосукцинатних солей, такі як біс(2-етилалкіл) сульфосукцинатні солі, довголанцюгові жирні-сульфобетайни, наприклад ацил-сульфобетайни, довголанцюгові жирні бетайни, такі як EMPIGEN BB або ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10, або -3-8, або поліетилен-гліколь-ацилфенілові етери, зокрема нонаетилен-гліколь-октилфеніловий етер, поліетилен-довголанцюгові жирні-етери, зокрема поліетилен-ацилові етери, такі як нонаетилен-дециловий етер, нонаетилен-додециловий етер або октаетилен-додециловий етер, поліетиленгліколь-ізоацилові етери, такі як октаетиленгліколь-ізотридециловий етер, поліетиленгліколь-сорбіт-довголанцюгові жирні естери, наприклад поліетиленгліколь-сорбіт-ацилові естери і, зокрема, поліетиленгліколь-монолаурат (напр. Tween 20), поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеат (напр. Tween 80), поліетиленгліколь-сорбіт-монолауролеїлат, поліетиленгліколь-сорбіт-монопетроселінат, поліетиленгліколь-сорбіт-елаїдат, поліетиленгліколь-сорбіт-міристолеїлат, поліетиленгліколь-сорбіт-пальмітолеїнілат, поліетиленгліколь-сорбіт-петроселінілат, полігідроксиетилен-довголанцюгові жирні етери, наприклад полігідроксиетилен-ацилові етери, такі як полігідроксиетилен-лаурилові етери, полігідроксиетилен-міристоїлові етери, полігідроксиетилен-цетилстеарилові, полігідроксиетилен-пальмітоїлові етери, полігідроксиетилен-олеїлові етери, полігідроксиетилен-пальмітолеїлові етери, полігідроксиетилен-лінолеїлові, полігідроксиетилен-4, або 6, або 8, або 10, або 12-лаурилові, міристоїлові, пальмітоїлові, пальмітолеїлові, олеїлові або лінолеїлові етери (серії Brij), або у відповідних естерах, полігідроксиетилен-лаурат, -мірилат, -пальмітат, -стеарат або -олеат, зокрема полігідроксиетилен-8-стеарат (Muj 45) і полігідроксиетилен-8-олеат, поліетоксильоване касторове масло 40 (Stemphor EL), сорбіт-моно довголанцюгові жирні, наприклад алкілат (серія Arlacel або Span), зокрема у вигляді сорбіт-монолаурату (Arlacel 20, Span 20) або моноолеат, довголанцюгові жирні, наприклад ацил-N-метилглюкамід, алканоїл-N-метилглюкамід, зокрема деканоїл-N-метилглюкамід, додеканоїл-N-метилглюкамід або октадеканоїл-N-метилглюкамід, довголанцюгові жирні сульфати, наприклад алкіл-сульфати, солі алкілсульфату, такі як лаурил-сульфат (SDS), олеїл-сульфат; довголанцюгові жирні тіоглюкозиди, такі як алкілтіоглюкозиди і, зокрема, гептил-, октил-, ноніл і децил-бета-D-тіоглюкопіранозид; довголанцюгові жирні похідні різних карбогідратів, таких як пентози, гексози і дисахариди, зокрема алкіл-глюкозиди і мальтозиди, такі як гексил-, гептил-, октил-, ноніл- і децил-бета-D-глюкопіранозид або D-мальтопіранозид; також сіль, зокрема сіль натрію, зокрема холат, деоксихолат, глікохолат, глікодеоксихолат, тауродаксихолат, таурохолат, сіль жирної кислоти, зокрема олеат, елаїдат, лінолеат, лаурат, або мірилат, дуже часто у натрієвій формі, лізофосфоліпіди, н-октадецилен-гліцерофосфатидна кислота, октадецилен-фосфорилгліцерин, октадецилен-фосфорилсерин або фосфатидилхолін, н-довголанцюгові жирні-гліцеро-фосфатидні кислоти, такі як н-ацил-гліцеро-фосфатидні кислоти, зокрема лаурил гліцеро-фосфатидні кислоти, олеїл-гліцеро-фосфатидна кислота, н-довголанцюгові жирні-фосфорилгліцерин, такий як н-ацил-фосфорилгліцерин, зокрема лаурил-, міристоїл-, олеїл- або пальмітоолеїл-фосфорилгліцерин, н-довголанцюгові жирні-фосфорилсерин, такий як н-ацил-фосфорилсерин, зокрема лаурил-, міристоїл-, олеїл- або пальмітоолеїл-фосфорилсерин, н-тетрадецил-гліцеро-фосфатидна кислота, н-тетрадецил-фосфорилгліцерин, н-тетрадецил-фосфорилсерин, відповідні елаїдоїл-, ваценіл-лізофосфоліпіди, відповідно фосфоліпіди з коротким ланцюгом, а також усі поверхнево-активні і тому мембранодестабілізуючі поліпептиди. Ланцюги поверхнево-активних речовин звичайно вибирають у рідкому стані, або принаймні сумісні з підтримкою рідкого стану у агрегаті-носії.

Термін "фосфоліпід, подібний поверхнево-активній речовині" означає фосфоліпід із розчинністю, і іншими відповідними властивостями, подібними відповідним поверхнево-активним речовинам, які вказані в заявці, зокрема у пунктах формули винаходу 104 і 105. Фосфоліпід, відповідно, фосфоліпід, подібний неіонній поверхнево-активній речовині, повинен мати показники розчинності у воді і бажано дифузії/обміну у воді, подібні показникам відповідної неіонної поверхнево-активної речовини.

Ліпіди і деякі поверхнево-активні речовини, які були вказані вище і нижче за текстом, і які мають хіральний атом вуглецю, можуть бути як у формі рацемічних сумішей, так і у формі оптично чистих енетіомерів у фармацевтичних композиціях, які можна одержувати і застосовувати згідно з цим винаходом.

Фігура 1: Деформація форми: схематична ілюстрація деформації форми агрегату при проходженні крізь пору.

Фігура 2: Витрата енергії на деформацію: рівні енергії на різних стадіях деформації агрегату в результаті примусового проходження агрегату через вузьку пору у напівпроникному бар'єрі.

Фігура 3: Деформація і проникність: Проникність напівпроникного пористого бар'єра для суспензій везикул, які є меншими, ніж середній діаметр пор у бар'єрі, у вигляді функції трансбар'єрного тиску, який проштовхує суспензію через бар'єр.

Фігура 4: Перерозподіл молекул у формуючому агрегат ліпідному бішарі при деформації агрегату і перетинанні пор, який зменшує енергію активації для трансбар'єрного транспортування.

Фігура 5: Схематична ілюстрація впливу, який має мембранодестабілізуючий компонент(и) на адаптивність ліпідного бішару. Вплив відносної концентрації другого мембранолестабілізуючого компонента представлений у вставці. Адаптивність бішарової везикули у вигляді функції абсолютної концентрації мембранодестабілізуючих компонентів (поверхнево-активних речовин; $\text{MDC}_1 + \text{MDC}_2$) і відносної концентрації таких компонентів у змішаних трикомпонентних бішарах на основі ліпідів (МУС) у якості мембраноутворюючого компонента. Присутність другого мембранодестабілізуючого компонента може підвищити адаптивність бішару непропорційно, ймовірно внаслідок підвищення здатності до деформації і проникності ліпідного бішару. Можна припустити, що це відбувається через зв'язок/взаємодію MDC_1 - MDC_2 , що тут пропорційно параметру t ; хоча тут не це не представлено, зв'язок/взаємодія МУС- MDC_1 або МУС- MDC_2 може бути також важлива. Абсолютні показники адаптивності і точна форма кривої залежать від специфічного вибору параметрів моделі і, тому, можуть відрізнятися від представлених.

Фігура 6: Вплив другої мембранодестабілізуючої амфіпатичної речовини (SDS ; MDC_2) у змішаних фосфоліпідних (SPC , MFS) Tween 80 (перша мембранодестабілізуюча амфіпатична речовина, MDC_1) бішарах при збільшенні її відносної концентрації на Опір транспортуванню через бар'єр, визначений простим експериментальним способом. Криві нанесені лише з метою зорового сприйняття. Показаний вплив зміни молярного співвідношення другого (Tween80=) і третього (поверхнево-активної речовини; SDS) амфіпатичного системного компонента по відношенню до першого амфіпатичного системного компонента (фосфоліпід; SPC) на опір одержаної змішаної ліпідної суспензії фільтрації через бар'єр, діаметр пор в якому становить 0,2 мікрметри (ліва панель). Початковий і кінцевий діаметр везикул був значно більшим, ніж середній діаметр пор.

Фігура 7: Залежність здатності до проникання через бар'єр від тиску для трьох різних суспензій змішаних бішарових везикул, які проштовхуються під тиском через вузькі пори, у вигляді функції концентрації другої поверхнево-активної речовини. Наведено приклад впливу зарядженої біоповерхнево-активної речовини, холату натрію, у суміші з іншою поверхнево-активною речовиною (Tween 80), що містить фосфоліпідні бішари, на здатність одержаних суспензій ліпідних везикул проникати через напівпроникний бар'єр під впливом трансбар'єрного гідростатичного тиску. Залежність здатності до проникання через бар'єр для трьох різних суспензій змішаних бішарових везикул, які проштовхуються під тиском через вузькі пори у вигляді функції концентрації другої поверхнево-активної речовини.

Фігура 8: ілюструє здатність до проникання суспензій, одержаних як описано у прикладах 143 (•) і 144 (o). Криві розраховувались за моделлю розподілення енергії за системою Максвела за допомогою формули (*).

Фігура 9: Криві здатності до проникнення для різних сумішей SPC/KT : $\text{A}=2,5/1$ SPC/KT , \blacklozenge $3/1$ SPC/KT , ∇ $4/1$ SPC/KT , \square $\text{SPC}/\text{Tween } 1/1$ Transfersomes® як Контрольна суспензія. Криві розраховувались у рамках моделі підгонки даних, яка була описана у цьому описі раніше, застосовуючи рівняння (*).

Фігура 10: Криві здатності до проникання для $\text{SPC}/\text{KT } 3/1$ моль/моль композиції без (o) і з (•) 10 відносно-моль% Tween 80. Контрольна суміш Tween-Transfersomes® *. Криві вибудовували за показниками застосовуючи рівняння (*).

Фігура 11: Область під кривою (ОПК), яка відображає кумулятивну доставку лікарського засобу, підрахована на основі фармакокінетичних результатів, визначених на різних рецептурах кетопрофену (KT), які аналізували на свинях ($n=4$).

Винахід описує суспензії комплексних АЗП з принаймні трьома амфіпатичними компонентами, один з яких є мембраноутворюючий, і принаймні два з яких є мембранодестабілізуючими, які можуть бути суспендованими у придатне, напр. Фармацевтично прийнятне, полярне рідке середовище і завантажені принаймні одною біологічно активною сполукою, яка може відповідати одній з амфіпатичних речовин. Важливою характеристикою таких відносно великих агрегатів є здатність до проникнення через пори у напівпроникних бар'єрах навіть тоді, коли радіус пор значно, тобто принаймні на 25% і частіше більше, ніж на 40%, або навіть краще, ніж на 50%, і більш переважно більше, ніж на 70% менший, ніж середній радіус агрегату перед проникненням через бар'єр. Іншою важливою характеристикою агрегатів, які представлені у цьому описі, є відносно низька концентрація одного з двох мембранодестабілізуючих компонентів, яка є нижчою, ніж концентрація, необхідна для досягнення високого ступеню здатності до деформації форми агрегату у разі, якщо цей компонент застосовується з цією метою окремо. Високий ступінь здатності до деформації агрегату є обов'язковим для досягнення практично придатного, тобто достатньо високого, потоку суспензії через бар'єр, такого, який наближається до потоку суспендуемого середовища. Іншою необхідною умовою є достатня стабільність агрегату, яка забезпечуватиме, щоб середній радіус агрегату після перетинання бар'єру був принаймні на 40%, частіше принаймні на 50% і найбільш типово принаймні на 100% більший, ніж радіус пор. Висока здатність до деформації і достатня стабільність агрегатів, які можуть перетинати напівпроникні бар'єри об'єднані під терміном адаптивність агрегату, яка тут позначена як a_a . Комплексні агрегати із високим ступенем адаптивності виділяються їх здатністю транспортувати активні інгредієнти через напівпроникні бар'єри, такі як шкіра ссавця.

Зокрема, даний винахід стосується підбору одного мембранодестабілізуючого амфіпатичного компонента системи, який може покращити здатність до деформації змішаних агрегатів, яку досягли шляхом ретельного підбору інших компонентів системи з метою покращення здатності до перетинання бар'єру такими агрегатами. Даний винахід також описує як спосіб підбору необхідної загальної концентрації амфіпатичних речовин і, у разі необхідності, амфіпатичної іонізації у суспензіях змішаних агрегатів. Даний винахід також стосується одержання і застосування одержаних суспензій у фармацевтичних композиціях,

фокусуючи увагу на епідермальному нанесенні на, або рідше у, теплокровних істот.

Ми несподівано виявили, що введення додаткового придатного амфipатичного мембранодестабілізуючого компонента (МДС₂) у вищевказані двокомпонентні (МУС+МДС₁) агрегати може підвищити адаптивність одержаного трикомпонентного (МУС+МДС₁+МДС₂) агрегату, тобто $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) > a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1)$, таким чином підвищуючи здатність до деформації форми одержаних агрегатів. Це зменшує тиск p^* , необхідний для проштовхування потоку суспензії через бар'єр: $p^*(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) < p^*(\text{МУС}+\text{МДС}_1)$. Таким чином підвищується здатність зазначених принаймні трикомпонентних агрегатів проходити через напівпроникний бар'єр. Це відкриття несподівано передбачувало, що мікрокраплі, покриті двокомпонентною бішаровою мембраною вже мають достатньо високу здатність до перетинання бар'єру у порівнянні із мікрокраплями, утвореними звичайним ліпідним бішаром: $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1) \gg a_a(\text{МУС})$.

Очевидно, третій компонент агрегату, який виступає другим мембранодестабілізуючим компонентом, може підвищувати або підтримувати адаптивність агрегату, що забезпечує його транспортування, більше, ніж очікувалось: $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) > a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1)$ і $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) > a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_2)$. Ілюстрація цього факту представлена на вставці на Фіг.5.

Трикомпонентний бішаровий мембрані, яка включає ліпід (МУС), придатні першу поверхнево-активну речовину/амфipатичний лікарський засіб (МДС₁) і придатну другу поверхнево-активну речовину/амфipатичний лікарський засіб (МДС₂), може бути необхідний нижчий проштовхуючий тиск для забезпечення трасбар'єрного транспортування: $p^*(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) < p^*(\text{МУС}+\text{МДС}_2)$. Крім того, або альтернативно, нижча загальна кількість дестабілізуючої бішар другої амфipатичної речовини може бути достатньою для одержання достатньо адаптивних агрегатів, таких, які зможуть перетнути напівпроникний бар'єр. Роль обох мембранодестабілізуючих сполук є потенційно, але не обов'язково кількісно, взаємозамінною (порівняйте Фіг.5).

Зокрема, ми виявили, що відносна концентрація вказаного третього компонента, який виступає мембранодестабілізуючою амфipатичною речовиною, у принаймні чотирикомпонентній суспензії (рідке суспендує середовище+МУС+МДС₁+МДС₂, переважно вода+ліпід+лікарський засіб+поверхнево-активна речовина), яка містить агрегати з високою здатністю до деформації, може підтримуватись нижче, ніж необхідна концентрація МДС₂, переважно поверхнево-активної речовини, у трикомпонентній суспензії (рідке суспендує середовище+МУС+МДС₂, переважно вода+ліпід+поверхнево-активна речовина), яка містить агрегати із таким же ступенем адаптивності: $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) \approx a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_2)$ і $[\text{МДС}_2]_{\text{трикомпонентна}} < [\text{МДС}_2]_{\text{двокомпонентна}}$, або $a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1+\text{МДС}_2) \approx a_a(\text{МУС}+\text{МДС}_1)$ і $[\text{МДС}_1]_{\text{трикомпонентна}} < [\text{МДС}_1]_{\text{двокомпонентна}}$, де показники у квадратних дужках означають молярну концентрацію мембранного компонента. Практичні приклади наводять декілька ілюстрацій цього. На нашу думку, це явище є відображенням синергії між дією двох компонентів бішару, напр. між обома мембранодестабілізуючими компонентами (переважно амфipатичним лікарським засобом(ами), поверхнево-активною речовиною(ами); МДС, МДС₂). Залежність кривої адаптивності від амплітуди параметру злиття m , представлено на вставці на Фіг.5, підтверджує цю думку. Ми також зробили припущення, що взаємодія двох мембранодестабілізуючих компонентів робить такі трикомпонентні ліпідні бішари більш проникними та/або більш гнучкими, ніж двокомпонентні бішарові мембрани, в яких один з цих МДС відсутній. Це означає, що: $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) > a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1])$ і $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) > a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_2])$, де однакові символи концентрації означають однакову концентрацію компонентів мембрани. Відповідні показники p^* звичайно демонструють зворотну залежність показників a_a .

Переважаю, адаптивність агрегату відповідає умові: $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) > a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1])$ та/або $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) > a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_2])$, де об'єднана молярна концентрація мембранодестабілізуючих сполук $[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]$ в агрегатах, які містять три амфipатичні речовини (МУС+МДС₁+МДС₂), дорівнює, або менше, ніж молярна концентрація $[\text{МДС}_2]$ в агрегатах, які містять лише дві амфipатичні речовини (МУС+МДС₂), при тій же молярній концентрації МУС, або адаптивність агрегату відповідає умові: $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) \approx a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1])$ та/або $a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]) \approx a_a([\text{МУС}]+[\text{МДС}_2])$, де об'єднана молярна концентрація $[\text{МДС}_1]+[\text{МДС}_2]$ в агрегатах, які містять три амфipатичні речовини (МУС+МДС₁+МДС₂), менша, ніж молярна концентрація $[\text{МДС}_1]$ в агрегатах, які містять тільки дві амфipатичні речовини (МУС+МДС₁), та/або менша, ніж молярна концентрація $[\text{МДС}_2]$ в агрегатах, які містять тільки дві амфipатичні речовини (МУС+МДС₂), при тій же молярній концентрації МУС. Відповідні показники p^* звичайно демонструють зворотну залежність показників a_a .

Тому, друга мембранодестабілізуюча сполука може застосовуватись для одержання агрегатів, які містять три амфipатичні речовини (МУС+2 різні МДС), таким чином забезпечуючи адаптивність агрегату a_a , яка є вищою, ніж у агрегату, який містить лише дві амфipатичні речовини (МУС+МДС). Відповідно, МДС, може застосовуватись для підвищення адаптивності a_a агрегату, який містить МУС і МДС₂ і МДС₂ може застосовуватись для підвищення адаптивності a_a агрегату, який містить МУС і МДС, внаслідок утворення агрегату, який містить три амфipатичні речовини (МУС+2 різні МДС). Подібно, друга мембранодестабілізуюча сполука може застосовуватись для зменшення кількості першої мембранодестабілізуючої сполуки, яка є необхідною для досягнення певного рівня адаптивності a_a при окремому її застосуванні в агрегаті, який містить дві амфipатичні речовини. Відповідно, МДС, може застосовуватись для одержання агрегату, який містить три амфipатичні речовини (МУС+МДС₁ і МДС₂) для зменшення кількості МДС₂, необхідної у разі окремого застосування сполуки в агрегаті, який містить МУС і МДС₂ для досягнення певного рівня адаптивності a_a та/або МДС₂ може застосовуватись для одержання агрегату, який містить три амфipатичні речовини (МУС+МДС₁ і МДС₂) для зменшення кількості МДС₁, необхідної у разі окремого застосування сполуки в агрегаті, який містить МУС і МДС₁, для досягнення певного рівня адаптивності. Переважаю, друга мембранодестабілізуюча сполука МДС₁ або МДС₂ застосовується для одержання агрегату, який містить три амфipатичні речовини (МУС+МДС₁+МДС₂), причому загальна молярна кількість дестабілізуючої сполуки, необхідної для досягнення певного рівня адаптивності агрегату, який містить дві амфipатичні речовини, одну мембраноутворюючу сполуку і

відповідну іншу мембранодестабілізуючу сполуку (МУС+МДС₁) або (МУС+МДС₂), зменшується, таким чином кількість [МДС₁]+[МДС₂] в амфipатичних речовинах, які містять [МУС]+[МДС₁]+[МДС₂], менша, ніж [МДС₁] в амфipатичних речовинах, які містять [МУС]+[МДС₁], та/або [МДС₂] в амфipатичних речовинах, які містять [МУС]+[МДС₂].

Ми помітили, що наведені у попередніх абзацах характеристики сприяють транспортуванню таких багатокомпонентних змішаних ліпідних везикул через шкіру. Тому, присутність принаймні двох дестабілізуючих бішар амфipатичних речовин в суспензії агрегатів на основі ліпідів, які утворюють стабільні бішари, корисною для застосування відповідних фармацевтичних композицій на напівпроникних бар'єрах, таких як шкіра.

Таким чином ми відкриваємо завісу над достатньо загальним, раніше невідомим явищем, яке має великий практичний і комерційний потенціал. Прикладом цього є транспортування лікарських засобів через різноманітні біологічні бар'єри, опосередковане трикомпонентними агрегатами (звичайно везикулами, які містять дві мембранодестабілізуючі амфipатичні речовини) у вказаній принаймні чотирикомпонентній суміші.

Для цього необхідно забезпечити здатність комплексних агрегатів перетинати пори з радіусом, який принаймні на 25% менший, ніж середній радіус агрегату перед проходженням через пори. Пори можуть також виступати одним із шляхів перетинання шкіри, що робить вказані принаймні чотирикомпонентні суміші придатними для трансдермальної доставки лікарських засобів. Чотирикомпонентні суміші, які містять принаймні один полярний, але слабо розчинний ліпід (який окремо утворює агрегати із збільшеною поверхнею) і принаймні дві відносно сильно розчинні амфipатичні речовини (поверхнево-активні речовини/лікарські засоби, які мають схильність до дестабілізації вищевказаного ліпідного бішару, можуть, таким чином, покращити транспортування лікарських засобів у тіло теплокровних істот.

Більша кількість лікарських засобів є амфipатичними речовинами. Багато таких молекул, зокрема в іонізованій формі, також є погранично-активними і тому притягуються до гідрофільних-гідрофобних границь. Деякі лікарські засоби здатні до аутоагрегації і принаймні мають схильність до адсорбування до міжфазної границі повітря-вода, або ліпід-вода; це пояснюється в основному гідрофобною, іонною взаємодією, або взаємодією у Н-зв'язку між лікарськими засобами і ліпідом (агрегатами), що може призвести до утворення слабких асоціатів лікарський засіб-ліпід. Розчинність та/або амфipатичність таких асоціатів звичайно є вищою, ніж застосованого ліпиду або лікарського засобу окремо. Це пояснює чому амфipатичні лікарських засоби при певних умовах можуть дестабілізувати, або навіть робити проникними і розчинними ліпідні бішарові мембрани. Такі лікарські засоби в таких випадках виступають у якості мембранодестабілізуючих компонентів (МДС) у значенні цього винаходу, але не обов'язково, що вони будуть такими при всіх умовах. Звичайно, достатньо висока розчинність лікарського засобу і достатньо високий коефіцієнт розподілення лікарського засобу у, або константа зв'язування з бішаровою мембраною, є обидва необхідними для досягнення бажаної дії. Специфічне, придатне значення для цих двох параметрів залежить від вибору інших характеристик системи (рівня рН, солі і її концентрації, ліпідної концентрації, активності води, і т.д.). Емпіричне правило полягає в тому, що найвища концентрація у мембрані найбільш розчинної у воді форми лікарського засобу є найбільш придатною, зважаючи на вимоги до стабільності. Такі умови також виконуються для лікарських засобів, рівень здатності до розчинення яких відповідає тому, який застосовували для одержання мінікрапель відповідно до [патенту EP 0475160].

Для вирішення вищезазначених проблем, винахід описує рецептури на основі комбінації принаймні одного першого, принаймні одного другого і принаймні одного третього амфipатичного компонента, суспендованих у придатному рідкому середовищі у формі відповідних змішаних амфipатичних агрегатів, які мають одне або декілька бішароподібних змішаних амфipатичних покриттів, в яких комбінація усіх трьох вказаних компонентів утворює збільшені поверхні, які контактують із вказаним рідким середовищем, які, в середньому, є принаймні на 50% більш збільшені, ніж звичайні поверхні агрегатів, які включають вказаний принаймні один другий і принаймні один третій амфipатичний компонент окремо, і адаптивність агрегатів із збільшеною поверхнею, які містять усі три вказані амфipатичні компоненти, до тиску навколишнього середовища перевищує принаймні на 20%, або принаймні вдвічі стандартне відхилення при звичайному визначенні, наскільки б воно не було менше, адаптивності агрегатів із збільшеною поверхнею, які містять принаймні один перший і принаймні один другий амфipатичний компонент, застосовані у відповідних концентраціях, або адаптивності збільшеної поверхні, яка містить принаймні один перший і принаймні один третій амфipатичний компонент у відповідних концентраціях, якою б меншою вона не була, для нанесення, застосування або транспортування активного інгредієнта, яким може бути один із трьох амфipатичних компонентів, зокрема для біологічних, медичних, імунологічних, або косметичних цілей, у і через пори у напівпроникних бар'єрах, або інших перешкодах, таких як шкіра теплокровних істот, або подібні.

У альтернативному визначенні вирішення описаних проблем, застосовується комбінація принаймні одного першого, принаймні одного другого і принаймні одного третього амфipатичного компонента, суспендованого у придатному рідкому середовищі у формі змішаних амфipатичних агрегатів з одним або декількома бішароподібними змішаними амфipатичними покриттями, і таким чином з збільшеною поверхнею, в якій вказаний принаймні один амфipатичний компонент, з одної сторони, і вказані принаймні один другий один та третій амфipатичні компоненти, з іншої сторони, відрізняються за розчинністю у вказаному рідкому середовищі принаймні у два рази, і вказана принаймні одна перша речовина має схильність до аутоагрегації і є принаймні у 10 разів менш розчинною у вказаному рідкому середовищі, ніж вказана принаймні одна друга і вказана одна третя речовина, що дозволяє першій утворювати збільшені поверхні; крім того, вказана принаймні одна друга речовина принаймні у 10 разів більш розчинна у вказаному рідкому середовищі і сама має схильність до утворення або сприяння утворенню поверхонь, які принаймні у 2 рази менші, ніж поверхні, які містять принаймні одну першу речовину окремо, і вказана принаймні одна третя речовина є також принаймні у 10 разів більш розчинною у вказаному рідкому середовищі, ніж перша речовина і може, але не повинна, утворювати аутоагрегати з показником агрегації принаймні у 10 разів меншим, ніж аутоагрегати вказаних перших речовин, і вказані збільшені поверхні, які включають вказану принаймні одну першу, принаймні одну другу і принаймні одну третю речовину, у рівновазі, мають принаймні на 50% збільшені поверхні, ніж поверхні, утворені принаймні однією другою або

одною третьою речовиною окремо, та/або обома, і, переважно, агрегати із збільшеною поверхнею, яка містить всі три вказані амфіпатичні компоненти, мають адаптивність до тиску навколишнього середовища вищу принаймні на 20%, або принаймні вдвічі, ніж стандартне відхилення від звичайного визначення, наскільки б не було меншим, адаптивності збільшеної поверхні, яка містить принаймні один перший і принаймні один другий амфіпатичний компонент, застосовані у відповідних концентраціях, або адаптивності збільшеної поверхні, яка містить принаймні один перший і принаймні один третій амфіпатичний компонент у відповідних концентраціях, наскільки б не було меншим, що слугує меті нанесення, застосування, або транспортування принаймні одного активного інгредієнта, який може бути однією із вказаних трьох речовин, зокрема для медичних або біологічних цілей, у і через бар'єри і перешкоди, такі як шкіра теплокровних істот і подібне.

Переважне вирішення проблеми полягає у застосуванні вказаних збільшених поверхонь у якості мембранних поверхонь.

Придатні комбінації також відповідають вимогам, описаним у попередніх абзацах, одночасно забезпечуючи, що вказана принаймні одна друга речовина підвищує гнучкість збільшених поверхонь, які містять вказану принаймні одну першу, принаймні одну другу і принаймні одну третю речовину, у порівнянні із поверхнями, утвореними лише принаймні однією першою речовиною, або також поверхнями, утвореними принаймні однією першою і принаймні однією третьою речовиною.

Наступні придані комбінації виконують вимоги шляхом забезпечення того, що вказана принаймні одна друга і одна третя речовина разом підвищують проникність збільшених поверхонь, які містять вказану принаймні одну першу, принаймні одну другу і принаймні одну третю речовину, у порівнянні із поверхнями, утвореними лише принаймні однією першою речовиною, або із поверхнями, утвореними принаймні однією першою і принаймні однією третьою речовиною.

Комбінації, які також виконують вказані вимоги, містять вказану принаймні одну другу речовину для підвищення здатності витримувати сильний вигин, яка визначається відносною стабільністю таких агрегатів з збільшеною поверхнею, які містять вказану одну першу, вказану одну другу і вказану одну третю речовину, до вимушеного сильнішого вигину під час проходження через перешкоду, максимальний діаметр якої принаймні у 1,4 рази менший, ніж середній діаметр збільшеної поверхні, утвореної принаймні однією першою речовиною окремо.

Якщо виразити у термінах відносних розчинностей різних компонентів, комбінації, які описуються у цій заявці, переважно містять принаймні одну першу речовину і принаймні одну другу речовину, які різняться за розчинністю у суспендуємому середовищі в середньому у 10 разів. Переважно та/або альтернативно, принаймні одна друга речовина і принаймні одна третя речовина різняться за розчинністю у суспендуємому середовищі в середньому принаймні у 2 рази.

Також є доцільним застосовувати комбінації, описані у попередньому абзаці, які характеризуються тим, що концентрація вказаної принаймні однієї другої речовини, застосованої у комбінації з вказаною однією першою і вказаною однією третьою речовиною, складає менше 80% концентрації, яка була б необхідна для того, щоб зробити агрегати, які містять лише одну першу і вказану одну другу речовину такими адаптивними до тиску навколишнього середовища, як і вибрана комбінація усіх принаймні трьох речовин. У переважних комбінаціях відповідно до опису у передостанньому абзаці, концентрація вказаної принаймні однієї другої речовини складає принаймні 0,1% вказаної відносної концентрації. У наступній переважній комбінації, концентрація вказаної принаймні однієї другої речовини складає 1-80% вказаної відносної концентрації.

Також можливо визначити комбінації, придатні для вирішення описаних у цій заявці проблем, шляхом підбору відносної концентрації вказаної принаймні однієї третьої речовини, застосованої у комбінації з вказаною однією першою і вказаною однією другою речовиною, яка складає вище 0,1% максимально можливої концентрації вказаної принаймні однієї третьої речовини в системі, а) визначену у термінах розчинності вказаної третьої речовини в системі, або у вказаних принаймні трикомпонентних агрегатах, або ще б) визначену через негативний вплив вказаної принаймні однієї третьої речовини на стабільність вказаних принаймні трикомпонентних агрегатів. Це означає, що, переважно, використовується більше, ніж 0,1% насичена концентрація вказаної третьої речовини у принаймні трикомпонентних агрегатах, або що 0,1% обмеження стосується максимально можливої концентрації вказаної третьої речовини, невиконання якого у принаймні трикомпонентних агрегатах зумовлює невиконання вимог до критерію необхідної стабільності агрегату, який був визначений раніше в тексті.

Крім того, також можливо визначити придатну комбінацію шляхом встановлення відносної концентрації вказаної принаймні однієї третьої речовини, застосованої у комбінації з вказаною однією першою і вказаною однією другою речовиною, що знаходиться у межах 1%-99%, більш переважно, у межах 10%-95%, і найбільш переважно у межах 25%-90% максимально можливої концентрації вказаної принаймні однієї третьої речовини, а) визначену у термінах розчинності вказаної третьої речовини у системі або у вказаних принаймні трикомпонентних агрегатах, або ще б) визначену через негативний вплив вказаної принаймні однієї третьої речовини на стабільність вказаних принаймні трикомпонентних агрегатів, де кількісне вираження цих визначень представлено у попередньому абзаці.

Комбінація амфіпатичних речовин, яка вирішує вказані проблеми, переважно містить між 0,01ваг.% і 50ваг.% сухої ваги як загальної ваги усіх принаймні трьох амфіпатичних речовин, які разом утворюють високоадаптивні агрегати з збільшеною поверхнею. У більш переважних рецептурах, вага вибирається у межах між 0,1ваг.% і 40ваг.%, навіть більш переважно у межах між 0,5ваг.% і 30ваг.%, і найбільш переважно у межах між 1ваг.% і 15ваг.%.

Амфіпатичні композиції, одержані відповідно до цієї заявки, утворюють збільшені поверхні з високим ступенем адаптивності, які містять вказані принаймні три речовини, переважно з середнім вигином поверхні, який відповідає середньому радіусу у межах між 15нм і 5000нм. Особливо переважними є системи з збільшеними високоадаптивними поверхнями, які містять вказані принаймні три речовини, із середнім вигином, який відповідає середньому радіусу між 30нм і 1000нм, більш переважно між 40нм і 300нм, і найбільш переважно між 50нм і 150нм.

Електролітичні композиції і концентрації впливають на бажані властивості вказаних комбінацій

амфіпатичних речовин. Тому є переважним вибирати ці характеристики електроліту, в якому суспендовані збільшені поверхні з принаймні однією першою, принаймні однією другою, і принаймні однією третьою речовиною, і який містить моно та/або оліговалентні іони, для досягнення іонної сили між $I=0,001$ і $I=1$. Більш переважно, вибір передбачає іонну силу у межах між $I=0,02$ і $I=0,5$, і навіть більш переважно, вона вибирається у межах між $I=0,1$ і $I=0,3$.

Протонна концентрація у вибраному електроліті є важливим параметром для систем, які іонізуються. Значення рівня pH суспендуемого електроліту, таким чином, переважно повинно вибиратись: а) в області логарифму уявної константи іонізації (pKa) вказаної принаймні однієї другої речовини, якщо остання є такою, що моноіонізується, або в області такого значення pKa, яке максимізує розчинність вказаної принаймні однієї другої речовини, якщо остання має декілька груп, які іонізуються, або ще б) в області найбільш оптимального рівня pH для тієї речовини, яка найбільш швидко розкладається, або є в іншому найбільш чутливою серед вказаних принаймні трьох речовин, якщо вказана принаймні одна друга речовина не здатна до іонізації. Більш детально, рівень pH полярного середовища, в якому суспендовані збільшені поверхні, які містять принаймні одну першу, принаймні одну другу і принаймні одну третю речовину, повинен знаходитись у межах $pH=pKa-3$ і $pH=pKa+3$, заключний вибір рівня pH також здійснюється беручи до уваги вимоги до стабільності. Якщо є бажаним звузати критерії вибору, є бажаним фіксування електроліту а) між $pH=pKa-1,5$ і $pH=pKa+2$, якщо вказана принаймні одна третя речовина є більш розчинною при вищих рівнях pH, і б) між $pH=pKa-2$ і $pH=pKa+1,5$, якщо вказана принаймні одна третя речовина є більш розчинною при нижчих рівнях pH, причому знову заключний вибір рівня pH виконується беручи до уваги вимоги до стабільності.

Переважним розчином для вирішення окреслених проблем є застосування вказаних комбінацій, які відрізняються тим, що принаймні одна перша речовина, яка є менш розчинною в рідкому середовищі та/або є поверхнеутворюючою речовиною у системі, є ліпідом, переважно фосфоліпідом (напр. як описано у розділі визначень у цьому описі вище), що принаймні одна друга речовина, яка є більш розчинною в рідкому середовищі та/або підвищує прийнятний вигин поверхні або адаптивність вказаної збільшеної поверхні, є мембранодестабілізуючою амфіпатичною речовиною і звичайно поверхнево-активною речовиною, і що вказана принаймні одна третя речовина є або біологічно активним амфіпатичним компонентом, який здатний сам підвищувати прийнятний вигин поверхні або адаптивність такої збільшеної поверхні, або ще є іншою поверхнево-активною речовиною, відмінною від вказаної принаймні другої речовини. Друга і третя речовина можуть бути взаємозамінними.

Деякі переважні амфіпатичні комбінації, які можна зручно застосовувати для вирішення окреслених проблем, переважно одержують у вигляді рідинних мікрокрапель, суспендованих або диспергованих у рідині, і оточених покриттям з одного або декількох шарів принаймні однієї першої речовини, яка здатна до аутоагрегації, і принаймні однієї другої речовини та принаймні однієї третьої речовини, які є обидві амфіпатичними речовинами, за умови, що а) попередня речовина і останні дві речовини різняться за розчинністю у придатному рідкому суспендуемому середовищі принаймні у 10 разів, або ще за умови, що б) середній радіус аутоагрегатів більш розчинної серед принаймні одної другої і третьої речовини, або аутоагрегатів принаймні однієї першої, принаймні однієї другої і принаймні однієї третьої речовини є меншим, ніж середній радіус аутоагрегатів вказаної принаймні однієї першої речовини, яка є найменш розчинною серед трьох.

Переважним і практично дуже корисним вибором принаймні однієї першої речовини, як вона визначена тут, є полярний, або неполярний поверхнеутворюючий ліпід. Цей ліпід найчастіше здатний утворювати бішарові мембрани і переважно сам утворює бішари. Якщо взяти до уваги розчинність, такий поверхнеутворюючий ліпід може розчинитись у рідкому суспендуемому середовищі, напр. суспендуемому полярному середовищі, переважно у концентрації між 10^{-12} M і 10^{-7} M.

Для біологічного застосування, рекомендується вибирати принаймні одну першу речовину, яка утворює збільшені поверхні як описано у цьому документі з групи ліпідів, ліпоїдів з біологічного джерела, відповідних синтетично одержаних ліпідів і їх біохімічних або хімічних модифікацій, тобто похідних.

Особливо переважними і привабливими у значенні попереднього абзацу є група, яка включає гліцериди, гліколіпіди, гліцерофосфоліпіди, ізопреноїділіпіди, сфінголіпіди, стероїди, стерини або стероли, ліпіди, що містять сірку, ліпіди, що містять принаймні один карбогідратний залишок, або інші полярні жирні похідні, які, таким чином, є придатними для застосування у якості вказаної принаймні однієї першої речовини, яка утворює такі збільшені поверхні. Зокрема, вибір здійснюється серед фосфатидилхолінів, фосфатидилетаноламінів, фосфатидилгліцеринів, фосфатидилінозитолів, фосфатидних кислот, фосфатидилсеринів, сфінгомієлінів, сфінгофосфоліпідів, глікосфінголіпідів, цереброзидів, церамідполігексозидів, сульфатидів, сфінгоплазмалогенів, або гангліозидів.

Такі речовини, що утворюють збільшені поверхні, які вирішують окреслені у цій заявці проблеми, переважно вибрані з групи, що включає ліпоїди або ліпіди, з одним або двома, часто різними, жирними ланцюгами, зокрема з ацил-, алканойл-, алкіл-, алкілен-, алкеноїл-, алкокси, або ланцюгами з омега-циклогексил-, циклопропан-, ізо- або антеізо-розгалуженими сегментами, або будь-яким іншим практично корисним аліфатичним ланцюгом. Також переважно застосовувати ліпіди з н-децил, н-додецил (лаурил), н-тетрадецил (міристил), н-гексадецил (цетил), н-октадецил (стеарил), н-ейкозил (арахініл), н-докозил (бехеніл) або н-тетракозил (лігноцерил), 9-циододэценіл (лауролеїл), 9-цис-тетрадеценіл (міристоклеїл), 9-цис-гексадеценіл (пальмітолеїл), 9-цис-октадеценіл (петроселініл), 6-транс-октадеценіл (петроселаїдиніл), 9-цис-октадеценіл (олеїл), 9-транс-октадеценіл (елаїдиніл), 9-цис-ейкосеніл (гадолеїніл), 9-цис-докосеніл (цетолініл) або 9-цис-тетракосоїл (нервоніл), н-децилокси, н-додецилокси (лаурилокси), н-тетрадецилокси (міристилокси), н-гексадецилокси (цетилокси), н-октадецилокси (стеарилокси), н-ейкосилокси (арахінілокси), н-докосилокси (бехенілокси) або н-тетракосоїлокси (лігноцерилокси), 9-цис-додеценілокси (лауролеїлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристоклеїлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітолеїнілокси), 6-цис-октадеценілокси, (петроселінілокси), 6-транс-октадеценілокси (petroselaїдинілокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілокси (елаїдинілокси), і 9-цис-ейкосеніл (гадолеїнілокси), 9-цис-докосеніл (цетолінілокси) або 9-цис-тетракосот (нервонілокси), н-деканойлокси, н-додеканоїлокси (лауроїлокси), н-тетрадеканоїлокси (міристоїлокси), н-гексадеканоїлокси (пальмітоїлокси) н-октадеканоїлокси

(стеароїлокси), н-ейкосаноїлокси (арахіноїлокси), н-н-докосаноїлокси (бехеноїлокси) і н-тетракосаноїлокси (лігноцерилокси), 9-цис-додеценілокси (лауроїлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристоїлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітоїлокси), 6-цис-октадеценілокси (петроселіноїлокси), 6-транс-октадеценілокси (петроселаїдиноїлокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілоксиелаїдиноїлокси), і 9-цис-ейкосаноїлокси (гадоїлокси), 9-цис-докосаноїлокси (цетоліноїлокси) і 9-цис-тетракосанотокси (нервоїлокси) або відповідними похідними сфінгосин ланцюгів.

Переважає придатним вирішенням окреслених тут проблем є комбінації амфipатичних речовин, в яких вказана принаймні одна друга речовина є поверхнево-активною речовиною, така як поверхнево-активна речовина/детергент. Остання переважно вибрана з групи, яка включає неіонні, цвіттеріонні, аніонні і катіонні поверхнево-активні речовини. Переважає застосування поверхнево-активної речовини із рівнем розчинності в рідкому суспензуючому середовищі, такому як полярне рідке, в якому одержують збільшені поверхні, у межах від $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ до 10^{-2} M .

Довгий перелік поверхнево-активних речовин, які можуть використовуватись у таких чотириккомпонентних суспензіях, наведений вище у розділі визначень.

Для вирішення проблем, визначених цією заявкою, можуть бути важливими взаємодії заряд-заряд, або взаємодії заряд-полярна головна група між включеними амфipатичними речовинами. У такому випадку можна зробити наступне припущення: якщо принаймні одна друга речовина заряджена, принаймні одна третя речовина може бути незаряджена, і якщо принаймні одна друга речовина незаряджена, оптимально, щоб принаймні одна третя речовина була заряджена; подібні переважні комбінації є також можливими для вказаної принаймні однієї першої і однієї другої, або для вказаної принаймні однієї першої і однієї третьої речовини, відповідно. Якщо принаймні одна заряджена амфipатична речовина використовується для одержання агрегатів з принаймні трьома різними компонентами, збільшена поверхня агрегату, утворена принаймні однією першою, однією другою і однією третьою речовиною, переважно міститиме у межах між 1% і 75% зарядженого компонента. Навіть більш прийнятним є застосування комбінацій принаймні однієї першої, однієї другої і однієї третьої речовини, принаймні одна з яких є зарядженою, які містять між 5% і 50% зарядженого компонента, і найбільш переважно між 10% і 30% зарядженого компонента.

У деяких випадках є переважним застосування таких комбінацій відповідно до формули винаходу, які містять фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін-N-моно- або N-диметил, фосфатидну кислоту або її метиловий естер, фосфатидилсерин та/або фосфатидилгліцерин у якості поверхнепідтримуючої принаймні однієї першої речовини, і лізофосфоліпід, зокрема лізофосфатидну кислоту, лізометилфосфатидну кислоту, лізофосфатидилгліцерин, лізофосфатидилхолін, частково N-метильований лізофосфатидилетаноламін, або ще моноваленту сіль, таку як холат, деоксихолат, глікохолат, глікодеоксихолат, або достатньо полярну похідну стеролу, або придатну сіль, таку як лаурат, міристант, пальмітат, олеат, пальмітолеат, елаїдат, або деякі інші фармацевтично прийнятні солі довоголанцюгових жирних кислот та/або Tween-, Mupj-, або Brij-поверхнево-активну речовину з вказаними амфipатичними ланцюгами, або Triton, довоголанюгові жирні сульфонат, -сульфобетайн, -N-глюкамід або -сорбіт (Arlacel або Span) поверхнево-активні речовини, будь-яка з яких може виконувати роль принаймні однієї другої або принаймні однієї третьої речовини, в залежності від необхідності, причому така друга/третья речовина сама може утворювати менші поверхні у порівнянні з поверхнями, утвореними принаймні однією першою речовиною окремо.

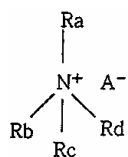
Переважні комбінації, які легко вирішують окреслені проблеми можуть альтернативно містити біологічно активну амфipатичну речовину, яка може дестабілізувати ліпідні мембрани, як принаймні одну другу або одну третю речовину, якщо це буде необхідно, якщо з цієї метою не буде вибрана поверхнево-активна речовина, відмінна від принаймні однієї другої речовини, або однієї третьої речовини, а, навпаки, вона буде вибраною з того ж класу поверхнево-активних речовин.

Практичним способом, яким можна відібрати придатну принаймні одну третю або другу речовину, можна переважно визначити розчинність такої речовини у рідкому суспензуючому середовищі, такому як полярному рідкому, яка знаходитиметься у межах від 10^{-6} M і 1 M .

Для деяких втілень переважно віднайти ту молекулу, яка візьме на себе роль принаймні однієї третьої або другої амфipатичної сполуки, яка буде не тільки адсорбуватись на поверхню ліпідних бішарів, а також буде добре поєднуваною з або обґрунтовано розчинною у полярній рідині, в якій утворені такі збільшені ліпідні бішарові поверхні.

Також є переважним і практично корисним застосовувати такий лікарський засіб, або форму лікарського засобу, яка може виконати роль принаймні однієї третьої або другої речовини, в залежності від необхідності, зокрема коли цю роль не виконує принаймні одна перша та/або принаймні одна друга або третя речовина, відповідно. У такому випадку обирається іонізація або сольова форма лікарського засобу, яка найкраще відповідає меті. З цієї метою основний рівень pH, композиція електроліту і показник концентрації, а також у разі необхідності також співрозчинники, включаючи різні коротколанцюгові спирти, або інші коротколанцюгові полярні амфipатичні речовини, вибираються відповідно.

Лікарські засоби, придатні для вирішення зазначених в цій роботі проблем можуть відноситись до класу сполук заміщеного амонію формули



(1)

в якій а) Ra означає гідрофобну групу, а Rb, Rc, і Rd, незалежно один від одного, кожен означає водень,

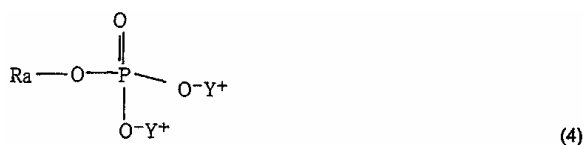
C1-C4-алкіл, 2-гідроксиетил, аліл або цикло-C3-C6-алкіл-C1-C3-алкіл, або два з радикалів Rb, Rc і Rd разом означають C4- або C5- алкілен, необов'язково, перерваний -HN-, -N(C1-C4-алкіл)-, -N(2-гідроксиетил)- або киснем, або; b) Ra і Rb є двома гідрофобними групами, або разом означають гідрофобну групу, і Rc і Rd, незалежно один від одного, кожен означає водень, C1-C4-алкіл, аліл або цикло-C3-C6-алкіл-C1-C3-алкіл, або c) Ra, Rb і Rc разом означають гідрофобну групу, і Rd означає водень або C1-C4-алкіл, і A⁻ означає аніон фармацевтично прийнятої кислоти, як солі карбонової кислоти формули



де Ra означає гідрофобну групу і Y⁺ означає катіон фармацевтично прийнятої основи, як альфа-амінокислоти формули



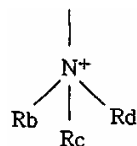
У вищенаведеній формулі 3, Ra означає гідрофобну групу, і Rb і Rc, незалежно один від одного, кожен означає водень або C1-C4-алкіл, як моноестеру фосфорної кислоти формули



в якій Ra означає гідрофобну групу і Y⁺ означає катіон фармацевтично прийнятої основи, або як кислотно-адитивної солі сполуки, яка має гідрофобну групу Ra і групу імідазоліну, імідазолідину або гідразиногрупу як гідрофільну групу.

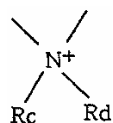
У заміщеному амонію формули 1, який може застосовуватись як лікарський засіб, у випадку а) гідрофобна група Ra є радикалом аліфатичного вуглеводню, який може бути перерваний атомом кисню або сірки, може містити групи -CO(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -O-C(=O)-NH- або гідрокси, і може бути заміщеним від 1 до 3 необов'язково радикалами заміщеного, моноциклічного, аліфатичного або ароматичного вуглеводню, радикалом необов'язково заміщеного, бі- або три-циклічного, ароматичного або частково насиченого вуглеводню, необов'язково заміщеним, моноциклічним, ароматичним, частково насиченим або насиченим гетероциклом, або необов'язково заміщеним, бі- або три-циклічним, ароматичним, частково насиченим або бензо-конденсованим гетероциклом.

Гідрофобна група Ra також може бути радикалом необов'язково заміщеного, моноциклічного, аліфатичного або ароматичного вуглеводню, або радикалом біциклічного, аліфатичного або бензо-конденсованого вуглеводню. Гідрофільна група є, наприклад, групою формули



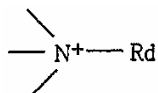
в якій Rb, Rc, і Rd, незалежно один від одного, кожен означає водень, C1-C4-алкіл, наприклад метил, етил, ізопропіл або н-пропіл, або 2-гідроксиетил, або в якій два з радикалів Rb, Rc, і Rd разом означають піперидино, піперазиніл, 1-метилпіперазиніл, 1-(2-гідроксиетил)-піперазиніл або морфоліно, а інші радикали означають водень.

У заміщеному амонію формули 1, який може застосовуватись як лікарський засіб, у випадку b) Ra і Rb є двома гідрофобними групами, наприклад двома радикалами аліфатичного вуглеводню, які можуть бути заміщеними одним або двома радикалами необов'язково заміщеного, моноциклічного, аліфатичного або ароматичного вуглеводню, або необов'язково заміщеним, моноциклічним, ароматичним, частково насиченим або насиченим гетероциклом, або Ra і Rb разом означають необов'язково заміщений, моноциклічний, ароматичний, насичений, частково насичений або бензо-конденсований гетероцикл. Гідрофільна група є групою формули



в якій Rc і Rd, незалежно один від одного, кожен означає водень або C1-C4-алкіл, переважно метил.

У заміщеному амонію формули 1, який може застосовувати у якості лікарського засобу, у випадку c) Ra, Rb, і Rc утворюють гідрофобну групу і разом означають необов'язково заміщений, ароматичний, частково насичений або бензо-конденсований гетероцикл. Гідрофільна група є групою формули



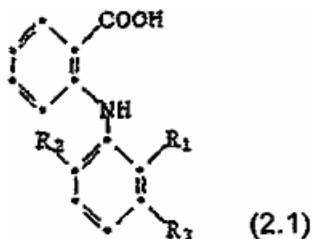
в якій Rd означає водень або C1-C4-алкіл, переважно метил.

A⁻ є аніоном фармацевтично прийнятої кислоти, наприклад мінеральної кислоти, наприклад іоном хлориду, гідросульфату або гідрофосфату, іоном броміду або йодиду, або аніоном органічної кислоти, наприклад нижчої алканкарбонової кислоти, наприклад іоном ацетату, ненасиченої карбонової кислоти, наприклад іоном фумарату або малеату, гідроксикислоти, наприклад іоном лактату, тратрату або цитрату, або ароматичної кислоти, наприклад іоном саліцилату.

У солі карбонової кислоти формули 2, яка може застосовуватись у якості лікарського засобу, гідрофобна група Ra є радикалом аліфатичного вуглеводню, який може бути заміщений радикалом необов'язково заміщеного, моноциклічного, ароматичного вуглеводню, або радикалом необов'язково заміщеного, бі- або трициклічного, ароматичного або частково насиченого вуглеводню, необов'язково заміщений, моноциклічним, ароматичним або частково насиченим гетероциклом, або необов'язково заміщений, бі- або три-циклічним, ароматичним, частково насиченим або бензо-конденсованим гетероциклом або радикалом стероїду, або Ra є радикалом необов'язково заміщеного, моноциклічного, ароматичного вуглеводню, радикалом необов'язково заміщеного, бі- або три-циклічного, ароматичного або частково насиченого вуглеводню, необов'язково заміщеним, моноциклічним, ароматичним або частково насиченим гетероциклом, або насиченим або бензо-конденсованим гетероциклом.

Катіон Y⁺ фармацевтично прийнятої основи є, наприклад, іоном лужного металу, наприклад іоном літію, натрію або калію, іоном лужноземельного металу, наприклад іоном магнію або кальцію, або іоном амонію або моно-, ди- або три-C1-C4-алкіламонію, наприклад іоном триметил-, етил-, діетил- або триетил-амонію, іоном 2-гідроксиетил-три-C1-C4-алкіламонію, наприклад холінілу, або катіоном основної амінокислоти, наприклад лізину або аргініну. i

Солями карбонових кислот формули 2, які мають біологічну активність, або карбоновими кислотами, які можуть бути перетворені у солі відповідним способом, є, наприклад, солі глюкокортикоїдів, естерифікованих у 21 положенні дикарбонової кислоти, наприклад сукцинат метилпреднізолону натрію, преднізолон натрій сукцинат; наркотики короткочасної дії 3,20-діоксо-5β-прегнанового типу, який може бути естерифікованим бурштиною кислотою, наприклад гідроксидіон сукцинат натрій або 11,20-діоксо-3-альфа-гідрокси-бальфа-прегнан, наприклад альфаксолон, або 21-сполука, наприклад альфадолон; солі холеритиків, наприклад солі холевої кислоти або солі деоксихолевої кислоти; анальгетики, наприклад солі заміщених фенілоцтових кислот або 2-фенілпропіонових кислот, наприклад алклофенак, ібуфенак, ібупрофен, клінданак, фенклофен, кетопрофен, фенпрофен, індопрофен, фенклофенак, диклофенак, флурбіпрофен, пірпрофен, напроксен, беноксапрофен, карпрофен або циклопрофен; похідні антранілової кислоти із анальгетичною дією, наприклад формули, необов'язково заміщеного, бі- або три-циклічного, ароматичного,



в якій R1, R2 і R3 незалежно один від одного, кожен означає водень, метил, хлор або трифторметил, наприклад мефенамова кислота, флуфенамова кислота, толфенамова кислота або меклофенамова кислота; похідні аніліно-заміщеної нікотинової кислоти, які мають анальгетичну дію, наприклад міфлунова кислота, клоніксин або флуніксин; гетероарилоцтові кислоти, які мають анальгетичну дію, або 2-гетероарилпропіонові кислоти, які мають радикал 2-індол-3-іл або пірол-2-іл, наприклад індометацин, оксметацин, інтразол, ацетметацин, зомепірак, толметин, колпірак або тіапрофенова кислота; інденоцтові кислоти, які мають анальгетичну дію, наприклад суліндак; гетероарилоксицтові кислоти, які мають анальгетичну дію, наприклад бензадак, простанові кислоти, які стимулюють гладкі м'язи, наприклад PGE2 (дінопростон), PGF2альфа (дінопрост), 15 (S)-15-метил-PGE2, 15 (S)-15-метил-PGF2альфа, (карбопрост), (±)15 (Xi)-15-метил-13,14-дигідро-11-деокси-PGE1 (депростил), 15(S)-15-метил-11-деокси-PGE1 (доксапрост), 16,16-диметил-PGE2, 17-феніл-18,19,20-трінор-PGF2альфа, 16-фенокси-17,18,19,20-тетранор-PGF2альфа, наприклад клопростенол або флурпростенол, або N-метилсульфоніл-15-фенокси-17,18,19,20-тетранор-PGF2альфа (сульпростон); бактеріостатичні агенти, наприклад солі похідних наліксідової кислоти, наприклад солі похідних наліксідової кислоти, циноксацин, оксолонітової кислоти, піронітової кислоти або піпенітової кислоти, пеніциланової кислоти і цефалоспорової кислоти, які мають антибіотичну активність з 6β- або 7β-ациламіногрупами, які присутні у похідних 6β-ациламіно-пеніциланової кислоти або 7β-ациламіноцефалоспорової кислоти, які можна отримати ферментативним, напівсинтетичним або цілком синтетичним шляхом, або похідні 7β-ациламіноцефалоспорової кислоти, модифіковані у 3-положенні, наприклад похідні пеніциланової кислоти, які стали відомі під назвами пеніцилін G або V, фенетилілін, пропіцилін, нафцилін, оксацилін, флуксацилін, диклоксацилін, флуклоксацилін, циклацилін, епіцилін, мецилінам, метицилін, азоліцилін, сульбеніцилін, тикарцилін, мезлоцилін, піперацилін, кардинацилін, азицилін або циклазилін, або похідні цефалоспору, які стали відомі під назвами цефаклор, цефуроксим, цефазлур, цефацетрил, цефазолін, цефалексин, цефадроксил, цефалогліцин, цефокситин, цефалорідин, цефсулодин, цефотіам, цефазидин, цефоніцид, цефотаксим,

цефменоксим, цефтізоксим, цефалотін, цефрадин, цефамандол, цефанон, цефепірин, цефроксадин, цефатризин, цефазедон, цефтриксон або цефоранід, і інші β -лактамові антибіотики, наприклад моксалактам, клавуланові кислоти, нокардіцин А, сульбактам, азтреонам або тієнаміцин; або протипухлинні агенти, які мають структуру 4-[біс-(2-хлоретил)-аміно-феніл]-масляної кислоти, наприклад хлорамбуцил, або протипухлинні агенти, які мають дві карбокси групи, наприклад метотрексат.

Сполуками формули 3, які мають біологічну активність, є, наприклад, нейтротансмітери, в яких гідрофобною групою є метил заміщений гідроксифенілом, наприклад L-тирозин, L-допа, альфа-метилдопа або метиризин; тироїдні гормони, які мають радикали йод-заміщеного фенілу, наприклад лево-тирозин, дийодтирозин або ліотиронін; або протипухлинні агенти, які мають структуру амінокислоти, наприклад мельфален.

У сполуці формули 4, яка має біологічну активність, неполярна, гідрофобна група Ra є радикалом глюкокортикоїду, і A^+ є натрієм, наприклад бетаметазондинатрійфосфатом, дексаметазондинатрійфосфатом, кортизонфосфатом, гідрокортизонфосфатом, преднізолондинатрійфосфатом або параметазон-21-динатрійфосфатом, сольовими сполуками, які мають гідрофобну групу і групу імідазоліну, імідазолідину або гідразино як гідрофільну групу, є, наприклад, солі гідразинпохідних, активних як антидепресанти, наприклад іпроніазид, ніаламід, ізокарбоксамід, фенелзин, феніпразин, мебаназин або феноксипролазин; а-симпатоміметики, які мають структуру імідазоліну, наприклад нафазолін, тетризолін, трамазолін, ксило-метазолін або оксінетазолін; n-симпатолітичні засоби, які мають структуру імідазоліну, наприклад фентоламін або толазолін, або антигіпертензивні агенти, активні по відношенню до центральної нервової системи, які мають структуру імідазоліну, наприклад клонідин, толонідин або флутонідин; або судинорозширюючі агенти, які мають гідразиногрупу, наприклад дигідралазин, гідралазин або пікодралазин.

Вказаною принаймні однією третьою амфіпатичною речовиною у вказаній комбінації, яка виступає лікарським засобом, може бути адренкортикостатичний агент, β -адренолітичний агент, андроген, антиандроген, антипаразитний агент, анаболік, анестезуючий засіб, анальгетик, аналептичний агент, антиалергетичний агент, антиаритмічний агент, агент проти артеріосклерозу, протиастматичний засіб, бронхоспазмолітичний агент, антибіотик, антидепресант, антипсихотичний засіб, антидіабетичний засіб, антидот, протибловотний, протиепілептичний, антифібринолітичний агенти, спазмолітичний агент, антихолінергічний засіб, ензим, співензим або відповідний інгібітор, антигістамінний засіб, антигіпертонічний засіб, біологічний інгібітор активності лікарського засобу, антигіпотонічний засіб, антикоагулянт, протигрибковий, антиміастенічний агент, агент проти хвороби Паркінсона або хвороби Альцгеймера, протизапальний агент, жарознижуючий агент, протиревматичний засіб, антисептик, респіраторний аналептик або респіраторний стимулятор, бронхолітичний агент, кардіотонічний засіб, хіміотерапевтичний агент, коронарний дилататор, цитостатик, діуретик, ганглії-блокатор, глюкокортикоїд, агент проти грипу, кровоспиняючий засіб, гіпнотичний засіб, імуноглобулін або його фрагмент, імунологічно активна речовина, біоактивний карбогідрат, похідна біологічно активного карбогідрату, контрацептив, агенти проти мігрені, мінералокортикоїд, антагоніст морфіну, м'язовий релаксант, наркотична речовина, нейтротерапевтичний, нейролептичний агенти, нейротансмітер або його антагоніст, малі пептиди, похідна малих пептидів, офтальмологічний засіб, симпатикоміметичний або симпатиколітичний засіб, парасимпатикоміметичний або пара-симпатиколітичний засіб, лікарський засіб проти псоріазу, лікарський засіб проти нейродерміту, мідріатичний засіб, психостимулятор, ринологічний засіб, снодійний засіб і його антагоніст, седативний агент, спазмолітик, туберкулоцид, урологічний агент, судинорозширюючий засіб або судинорозширюючий засіб, віростатичні засоби, ранозаживлююча речовина, або комбінація вищевказаних агентів.

Якщо лікарський засіб застосовується у якості вказаного принаймні одного другого або третього компонента, його вміст переважно вибирається у межах від 0,1 віднос. % до 60 віднос. % порівняно із загальною вагою усіх трьох речовин, які утворюють вказані збільшені поверхні.

Вказана принаймні одна третя речовина у комбінації амфіпатичних речовин, яка вирішує окреслені проблеми, може бути імуномодулятором із низькою молекулярною масою, біокатализатором, співензимом, гормоном, або агоністом чи антагоністом із низькою молекулярною масою певної біологічно важливої дії речовини.

Будь-який поліпептид із низької або середньої масою, який має мембранодестабілізуючі властивості, також є корисним в контексті цього винаходу, якщо включений у вказані комбінації у придатній формі і концентрації.

В одному важливому втіленні описаного вище винаходу, один з принаймні одного другого або принаймні третього амфіпатичного компонента є нестероїдним протизапальним лікарським засобом (NSAID).

В одному важливому втіленні описаного вище винаходу, винахід стосується рецептур на основі суспензій агрегатів із збільшеними поверхнями у рідкому середовищі, які містять принаймні один перший амфіпатичний компонент; принаймні один другий амфіпатичний компонент; принаймні один третій амфіпатичний компонент, причому перший амфіпатичний компонент є ліпідним утворюючим мембрану везикули компонентом, другий і третій компонент є мембранодестабілізуючими компонентами, де третім компонентом є нестероїдний протизапальний лікарський засіб (NSAID), таким чином, що вказані агрегати здатні перетинати напівпроникні бар'єри із порами, які принаймні на 50% менші, ніж середній діаметр агрегату перед проходження, без зміни їх діаметра більше, ніж на 25%.

Іншим втілення цього винаходу є суспензії агрегатів із збільшеними поверхнями у рідкому середовищі, які містять: принаймні один перший амфіпатичний компонент; принаймні один другий амфіпатичний компонент; принаймні один третій амфіпатичний компонент; причому перший амфіпатичний компонент є агрегато-, звичайно мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є агрегато-, звичайно мембранодестабілізуючими компонентами; в якій третій компонент є NSAID, таким чином, що збільшені поверхні утворені першим і другим компонентом окремо або ще першим і третім компонентом окремо, другим або третім компонентом, відповідно, присутнім у відносній концентрації X, мають нижчу

здатність до перетинання бар'єрів із порами, діаметр яких є принаймні на 50% меншим, ніж середній діаметр агрегату, до проходження крізь пори, ніж збільшені поверхні, утворені першим, другим і третім компонентом разом, якщо другий і третій компоненти присутні у, або нижче рівня об'єднаної відносної концентрації X . Зокрема, це наприклад означає, що: а) такі збільшені поверхні, утворені першим і другим компонентом окремо, другим компонентом, присутнім у відносній концентрації X , мають нижчу здатність до перетинання бар'єрів із порами, які є принаймні на 50% меншими, ніж середній діаметр агрегату до проходження крізь пори, ніж збільшені поверхні, утворені першим, другим і третім компонентом, якщо другий і третій компоненти присутні у, або нижче рівня об'єднаної концентрації X порівняно із концентрацією першого компонента; або ще б) такі збільшені поверхні, утворені першим і третім компонентом окремо, третім компонентом, присутнім у відносній концентрації X , мають нижчу здатність до перетинання бар'єрів із порами, які є принаймні на 50% меншими, ніж середній діаметр агрегату до проходження крізь пори, ніж збільшені поверхні, утворені першим, другим і третім компонентом, другий і третій компоненти разом присутні у, або нижче рівня об'єднаної концентрації X порівняно із концентрацією першого компонента.

Ще одне втілення цього винаходу включає агрегати із збільшеними поверхнями суспендовані у рідкому середовищі, які містять: принаймні один перший амфipатичний компонент; принаймні один другий амфipатичний компонент; принаймні один третій амфipатичний компонент; перший амфipатичний компонент є мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є мембранодестабілізуючими компонентами, такі, де третій компонент є NSAID; і включення другого або третього компонента до іншої суміші двох амфipатичних компонентів підвищує потік суспензії (при заданому трансбар'єрному тиску, Δp) через пори, які є принаймні на 50% меншими, ніж середній діаметр агрегату перед проникненням у порівнянні із потоком суспензії, яка містить агрегати, що включають лише перший і другий, або перший і третій компоненти, відповідно. Зокрема, включення третього компонента збільшує потік вказаної суспензії порівняно із потоком суспензії, яка містить більш прості агрегати, які містять лише перший і другий компонент, або ще включення другого компоненту збільшує потік вказаної суспензії порівняно із потоком суспензії, яка містить більш прості агрегати, які включають лише перший і третій компонент.

У іншому втіленні цього винаходу агрегати із збільшеними поверхнями, суспендовані у рідкому середовищі, включають: принаймні один перший амфipатичний компонент; принаймні один другий амфipатичний компонент; принаймні один третій амфipатичний компонент; перший амфipатичний компонент є мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є мембранодестабілізуючими компонентами, такі, в яких третій компонент є NSAID, і такі, в яких додавання другого або третього компонента до звичайної двокомпонентної суміші підвищує адаптивність одержаних агрегатів із збільшеними поверхнями з принаймні трьома компонентами у порівнянні з агрегатами, які містять відповідні комбінації першого і третього, або першого і другого компонентів окремо. Зокрема, включення третього компонента підвищує адаптивність агрегату із збільшеною поверхнею, який включає перший і другий компоненти окремо; або ще, включення другого компоненту підвищує адаптивність агрегату із збільшеною поверхнею, який містить перший і третій компоненти окремо.

Ще одним втіленням цього винаходу є агрегати із збільшеними поверхнями, суспендовані у рідкому середовищі, які містять: принаймні один перший амфipатичний компонент; принаймні один другий амфipатичний компонент; принаймні один третій амфipатичний компонент; причому перший амфipатичний компонент є мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є дестабілізуючими агрегат компонентами, де третій компонент є NSAID; і включення другого або третього компонента до іншої суміші двох амфipатичних компонентів зменшує проштовхуючий тиск необхідний для проходження агрегату крізь пори, які принаймні на 50% менші, ніж середній діаметр агрегату перед проникненням у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і другий, або перший і третій компоненти, відповідно. Зокрема, включення другого компоненту зменшує проштовхуючий тиск необхідний для проходження агрегату крізь пори, які принаймні на 50% менші, ніж середній діаметр агрегату перед проникненням у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і третій компоненти; альтернативно, включення третього компонента зменшує проштовхуючий тиск необхідний для проходження агрегату крізь пори, які принаймні на 50% менші, ніж середній діаметр агрегату перед проникненням у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і другий компоненти.

Наступне втілення цього винаходу включає агрегати із збільшеними поверхнями, суспендовані у рідкому середовищі, які включають: принаймні один перший амфipатичний компонент; принаймні один другий амфipатичний компонент; принаймні один третій амфipатичний компонент; перший амфipатичний компонент є мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є мембранодестабілізуючими компонентами, такі, в яких третій компонент є NSAID і включення другого або третього компонента до іншої суміші двох амфipатичних компонентів підвищує здатність до деформації агрегатів із збільшеними поверхнями у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і другий, або перший і третій компонент, відповідно. Зокрема, включення третього компонента підвищує здатність до деформації агрегатів із збільшеними поверхнями у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і другий компонент; альтернативно, в яких включення другого компоненту підвищує здатність до деформації агрегату із збільшеною поверхнею у порівнянні з агрегатами, які містять лише перший і третій компонент.

Винахід описує композиції і застосовування вказаних агрегатів із збільшеними поверхнями у формі охоплених мембраною, наповнених рідиною везикул, в яких вказаний перший компонент є мембраноутворюючим ліпідом, і вказані другий і третій компоненти є мембранодестабілізуючими компонентами.

Винахід включає суспензії агрегатів із збільшеними поверхнями у рідкому середовищі, які включають: принаймні один перший амфipатичний компонент; принаймні один другий амфipатичний компонент; принаймні один третій амфipатичний компонент; де перший амфipатичний компонент є мембраноутворюючим ліпідним компонентом; другий і третій компонент є мембранодестабілізуючими компонентами, такі, в яких третій компонент є нестероїдним протизапальним лікарським засобом (NSAID), причому вказані агрегати із збільшеними поверхнями можуть проникати через неушкоджену шкіру свавця, таким чином підвищуючи концентрацію NSAID у шкірі та/або підвищуючи область розповсюдження NSAID

під шкірою, у порівнянні із результатами застосування тих же NSAID у розчині на шкірі. У окремих видах вказаних суспензій, вказані агрегати із збільшеними поверхнями є охопленими мембраною, наповненими рідиною везикулами, де вказаний перший компонент є мембраноутворюючим ліпідом, і вказані другий і третій компоненти є мембранодестабілізуючими компонентами.

Інше втілення цього винаходу включає вказані суспензії, в яких третім компонентом є NSAID, як визначено вище, найбільш переважно є кетопрофен, ібупрофен, диклофенак, індометацин, напроксен або піроксикам. Для одержання суспензій з цими або іншими NSAID, перший, утворюючий стабільні мембрани, компонент вибраний з групи, яка включає ліпідів, ліпоїдів з біологічного джерела, відповідні синтетичні ліпідів або ліпоїдів, або їх модифікації. У цьому контексті є переважним робити вибір серед гліцеридів, гліколіпідів, гліцерофосфоліпідів, ізопреноїдліпідів, сфінголіпідів, стероїдів, стеринів або стеролів, ліпідів, що містять сірку, ліпідів, які містять принаймні один карбогідратний залишок, або інші полярні жирні похідні. Зокрема, переважними є групи фосфатидилхолінів, фосфатидилетаноламінів, фосфатидилгліцеринів, фосфатидилінозитолів, фосфатидних кислот, фосфатидилсеринів, сфінгомієлінів, сфінгофосфоліпідів, глікосфінголіпідів, цереброзидів, керамідполігексозидів, сульфатидів, сфінгоплазмалогенів, або гангліозидів.

Для одержання фармацевтичної композиції, може бути бажаним або необхідним одержувати продукт декількома стадіями, змінюючи температуру, рівень pH, іонну силу, концентрацію окремого компонента (напр. мембранного дестабілізатора, рецептурного стабілізатора або бактерицидного засобу) або загальну ліпідну концентрацію, або в'язкість суспензії під час процесу одержання.

Достатньо детальні рекомендації відносно одержання вказаних комбінацій наведені у [EP 0475160 і USP 6165500], які включені сюди у якості посилань, із застосуванням фільтруючого матеріалу із діаметром пор між 0,01мкм і 0,1мкм, більш переважно з діаметром пор між 0,02мкм і 0,3мкм, і навіть більш бажаними є фільтри з діаметром пор між 0,05мкм і 0,15мкм для гомогенізації кінцевої суспензії везикул, якщо для цього застосовують фільтрацію. Інші способи механічної гомогенізації, або одержання композиції ліпідних везикул, які відомі у цій галузі, є також придатними.

Перелік відповідних і практично корисних згущувачів наведений наприклад в [PCT/EP98/08421], в якій також пропонуються різноманітні бактерицидні засоби і антиоксиданти, які цікавлять нас; тому відповідні розділи [PCT/EP98/08421] включені у цю заявку у якості посилань. Практичні експерименти підтвердили, що сульфіти, такі як сульфит натрію, сульфит калію, бісульфіт і метасульфит, і можливо інші розчинні у воді антиоксиданти, які також містять атом сірки, або фосфору (напр. у піросульфаті, пірофосфаті, поліфосфаті), ериторбат, тартарт, глютамат, і т.д. або навіть L-триптофан), в оптимальному випадку із спектром активності, подібним спектру сульфітів) забезпечують певний антиоксидантний захист таким рецептурам, причому остаточний вибір залежить від регулюючих обмежень. Однак, будь-який гідрофільний антиоксидант необхідно завжди об'єднувати з ліпофільним антиоксидантом, таким як BHT (бутильований гідрокситолуол) або BHA (бутильований гідроксианізол).

Наступне втілення цього винаходу передбачає, що перший компонент суспензії є переважно вибраним серед ліпідів, з однією або двома, необов'язково однаковими, жирними ланцюгами, зокрема з ацил-, алканойл-, алкіл-, алкілен-, алкеноїл-, алкокси, або ланцюгами з омега-циклогексил-, циклопропан-, ізо- або антеізо-розгалуженими сегментами, або відповідними сумішами ланцюгів. Корисними ланцюгами є н-децил, н-додецил (лаурил), н-тетрадецил (міристил), н-гексадецил (пальмітил), н-октадецил (стеарил), н-ейкозил (арахініл), н-докозил (бехеніл) або н-тетракозил (лігноцерил), 9-цис-додеценіл (лауролеїл), 9-цис-тетрадеценіл (міристолеїл), 9-цис-гексадеценіл (пальмітолеїніл), 9-цис-октадеценіл (петроселініл), 6-транс-октадеценіл (петроселадініл), 9-цис-октадеценіл (олеїл), 9-транс-октадеценіл (елаїдініл), 9-цис-ейкосеніл (гадолеїніл), 9-цис-докосеніл (цетолініл) або 9-цис-тетракозіл (нервоніл), н-децилокси, н-додецилокси (лаурилокси), н-тетрадецилокси (міристилокси), н-гексадецилокси (цетилокси), н-октадецилокси (стеарилокси), н-ейкосилокси (арахінілокси), н-докосілокси (бехенілокси) або н-тетракозілокси (лігноцерілокси), 9-цис-додеценілокси (лауролеїлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристолеїлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітолеїнілокси), 6-цис-октадеценілокси (петроселінілокси), 6-транс-октадеценілокси (петроселадінілокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілокси (елаїдінілокси), і 9-цис-ейкосеніл (гадолеїнілокси), 9-цис-докосеніл (цетолінілокси) або 9-цис-тетракозіл (нервонілокси), н-деканілокси, н-додеканоїлокси (лауроїлокси), н-тетрадеканоїлокси (міристоїлокси), н-гексадеканоїлокси (пальмітоїлокси), н-октадеканоїлокси (стеароїлокси), н-ейкосаноїлокси (арахіноїлокси), н-н-докосаноїлокси (бехеноїлокси) і н-тетракозаноїлокси (лігноцероїлокси), 9-цис-додеценілокси (лауролеїноїлокси), 9-цис-тетрадеценілокси (міристолеїноїлокси), 9-цис-гексадеценілокси (пальмітолеїноїлокси), 6-цис-октадеценілокси (петроселіноїлокси), 6-транс-октадеценілокси (петроселадіноїлокси), 9-цис-октадеценілокси (олеїлокси), 9-транс-октадеценілокси (елаїдіноїлокси), і 9-цис-ейкосенілокси (гадолеїноїлокси), 9-цис-докосенілокси (цетоліноїлокси) і 9-цис-тетракозаноїлокси (нервонілокси) або відповідні похідні сфінгосин ланцюгів, або відповідні комбінації двох подвійних зв'язків, зокрема у послідовності 6,9-цис, 9,12-цис або, у разі необхідності, 12,15-цис, або ще відповідні комбінації трьох подвійних зв'язків, зокрема у послідовності 6,9,12-цис, або 9,12,15-цис є переважними. Переважним вибором фосфатидилхолінів біологічного, і переважно рослинного, походження, є застосування ліпідів, екстрагованих із сої (бобів), кокосового горіху, маслин, сафлору або соняшника, насіння льону, енотери, примули, або касторового масла, і т.п., причому можуть альтернативно використовуватись інші загальнодоступні біологічні джерела, такі як яйця.

Згідно з даним винаходом, другий компонент суспензії, який має схильність до дестабілізації ліпідних мембран, є переважно поверхнево-активною речовиною. Вибрана поверхнево-активна речовина може належати до групи неіонних, цвіттеріонних, аніонних і катіонних поверхнево-активних речовин. Переважно, будь-яка така вибрана поверхнево-активна речовина повинна мати розчинність в рідкому середовищі у межах від приблизно $5 \times 10^{-7} \text{M}$ до приблизно 10^{-2}M . Альтернативне визначення поверхнево-активних речовин, корисних для застосування у вказаних суспензіях агрегатів із збільшеними поверхнями, стосується співвідношення гідрофільність-ліпофільність (HLB), яке повинно знаходитись у межах 10-20, переважно 12-18, і найбільш переважно 13-17. Переважним вибором неіонних поверхнево-активних речовин за цим винаходом є поліетиленгліколь-сорбіт-довголанцюгові жирні естери, вибір з поліетиленгліколь-

довголанцюгових жирних естерів або -етерів і з полігідроксиетилен-довголанцюгових жирних естерів або -етерів; переважно, кількість етиленгліколевих або гідроксиетиленових одиниць на кожну молекулу поверхнево-активної речовини вибирається у межах від 6 до 30, більш зручно у межах від 8 до 25, і звичайно у межах від 12 до 20. Альтернативно, неіонні фосфоліпіди із розчинністю у воді, подібній до розчинності вказаних неіонних поверхнево-активних речовин, можуть застосовуватись для одержання того ж ефекту. Прикладами є лізо-фосфоліпіди, деякі фосфатидилгліцерини, фосфоліпіди з одним довгим і одним коротким (C1-C6) ланцюгом, і т.д. Для забезпечення достатньої текучості одержаних комплексних агрегатів із збільшеними поверхнями, гідрофобний ланцюг, приєднаний до таких полярних груп, переважно вибирають так, щоб він був достатньо коротким або був ненасиченим; поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеат і поліетиленгліколь-монолаурат і поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеат або поліетиленгліколь-монолаурат-етер і поліетиленгліколь-моноолеат-етер є гарним вибором для цього. Зокрема, є переважним в контексті цього винаходу застосовувати поверхнево-активну речовину, яка є поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеатом або монолауратом (напр. Tween 80 або Tween 20), або ще поліетиленгліколь-олеатом або лауратом (тобто POE-олеат або POE-лаурат), або ще поліетиленгліколь-олеїл-етером або лаурил-етером, з 6-30, більш переважно 8-15, і найбільш переважно 12-20 етиленгліколевих (тобто оксиетиленових або OE) одиниць на молекулу поверхнево-активної речовини.

Інше втілення цього винаходу передбачає об'єднання у цій суспензії фосфатидилхоліну, у якості першого компонента, і кетопрофену, диклофенаку, ібупрофену, індометацину, напроксену, або піроксикаму, як третього, NSAID, компонента. Переважною є комбінація соєвого фосфатидилхоліну, як першого, і кетопрофену, диклофенаку, ібупрофену, індометацину, напроксену або піроксикаму як третього компонента.

У переважному втіленні цього винаходу, другим компонентом є неіонна поверхнево-активна речовина, така як поліетиленгліколь-сорбіт-довголанцюговий жирний естер, поліетиленгліколь-довголанцюговий жирний естер або поліетиленгліколь-довголанцюговий жирний етер, або також відповідна поверхнево-активна речовина з полігідроксиетиленовою полярною групою. Переважним є застосовування поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеату або -лаурату, поліетиленгліколь-моноолеату або -лаурату, або також поліетиленгліколь-олеїл-етеру або -лаурил-етеру як другого компонента. В одержаній суспензії другий компонент переважно вибирається так, щоб він містив поліетиленгліколь (PEG або POE) полярну голову з 6-30, більш переважно 8-15 і найбільш переважно 12-20 етиленгліколевих (тобто оксиетиленових або OE) одиниць на молекулу поверхнево-активної речовини. Альтернативно, неіонні фосфоліпіди, які мають розчинність у воді, подібну розчинності вказаних неіонних поверхнево-активних речовин, можуть застосовуватись з тією ж метою. Більш того, гідрофобні ланцюги повинні завжди знаходитись у рідкому стані, або принаймні бути сумісними з таким станом агрегату-носія. Інше переважне втілення цього винаходу полягає в одержанні таких суспензій, які містять агрегати із середнім діаметром перед проникненням агрегатів через пори, який принаймні на 40% більший, ніж середній діаметр пор у відповідному бар'єрі.

У переважному втіленні винаходу, агрегати із збільшеними поверхнями мають середній діаметр агрегату принаймні на 50% більший, ніж середній діаметр пор. Переважно, середній діаметр агрегату перед проникненням агрегатів через пори є принаймні на 70% більшим, навіть більш переважно є принаймні на 100% більшим, і найбільш переважно є принаймні на 150% більшим, ніж середній діаметр пор.

Іншим втіленням цього винаходу є одержання суспензій, в яких перший компонент і другий компонент різняться за розчинністю в рідкому середовищі в середньому принаймні у 10 разів. Переважною різницею у розчинності між другим і третім компонентом є, в середньому, принаймні двократна.

У іншому переважному втіленні винаходу вказана суспензія містить загальну суху вагу принаймні трьох амфіпатичних компонентів між 0,01ваг.% і 50ваг.%. Більш переважним є утримання цієї загальної сухої ваги у межах від 0,1ваг.% і 40ваг.%, навіть більш переважно утримувати її у межах від 0,5ваг.% і 30ваг.%, найбільш переважно здійснювати вибір загальної сухої ваги трьох амфіпатичних компонентів у межах між 1ваг.% і 15ваг.%, під час приготування композиції та/або її застосування.

Ще одним втіленням цього винаходу є одержання суспензії агрегатів із збільшеними поверхнями, утворених трьома компонентами, із середнім вигином по відношенню до середнього діаметра агрегату між 15нм і 5000нм, переважно між 30нм і 1000нм, більш переважно між 40нм і 300нм, і найбільш переважно між 50нм і 150нм.

Іншим втіленням цього винаходу є опис застосування суспензії агрегатів із збільшеними поверхнями, які містять аліфатичний нижчий спирт, з коефіцієнтом розподілення мембрани і полярністю таким чином, щоб спирт, як принаймні ще один другий компонент, взяв на себе роль мембранодестабілізуючого компонента. Спирти, які потенційно можуть бути придатними для такого застосування, включають моно-спирти, діоли, або до певного ступеню поліоли, нижчі (C1-C6), і їх етери; переважними прикладами є етанол, ізопропанол, 1,2-пропандіол, пропіленгліколь, гліцерин, етиленгліколь, моноетиловий або монобутиловий етер етиленгліколю, пропіленгліколь монометиловий, моноетиловий або монобутиловий етер, діетиленгліколь монометиловий або моноетиловий етер і аналогічні сполуки. Переважними є прості спирти, коротколанцюгові діоли або коротколанцюгові тріоли, переважно з ОН-залишками згрупованими разом, відповідні метил-, етил-, або бутил-похідні також є придатним для застосування. Вони включають, зокрема, н-пропанол, ізо-пропанол, або 2-пропанол, н-бутанол, або 2-бутанол, 1,2-пропандіол, 1,2-бутандіол; якщо застосовують етанол, загальна концентрація ліпідів і спирту вибирається таким чином, щоб забезпечити практично корисну асоціацію етанолу з агрегатами, здатними проникати через пори. Зокрема, якщо застосовуються окремо для підвищення адаптивності агрегатів із збільшеними поверхнями, етанол, н-пропанол, 2-пропанол, бутанол, і бензиловий спирт переважно застосовуються у концентрації до 15ваг.%, 10ваг.%, 8ваг.%, 4ваг.% і 2ваг.%, відповідно, при умові початкових 10ваг.% загальної ліпідної суспензії. Опубліковані коефіцієнти розділення вода-мембрана для інших спиртів можуть застосовуватись разом із цими рекомендаціями для визначення переважної концентрації інших спиртів, або комбінацій спиртів.

Наступним важливим втіленням цього винаходу є фармацевтичні композиції, які містять суспензії за цим винаходом. Дуже зручною і переважною формою агрегатів у такій суспензії є наповнені рідиною везикули у водному середовищі, які охоплені мембранами, утвореними принаймні одним ліпідним

компонентом і, які містять принаймні два мембранодестабілізуючі компоненти, одним з яких є NSAID, причому збільшені поверхні, утворені першим і другим компонентом окремо, або ще першим і третім компонентом окремо, другим або третім компонентом, відповідно, присутнім у відносній концентрації X, мають нижчу здатність до перетинання бар'єрів із порами, які є принаймні на 50% меншими, ніж середній діаметр агрегату до проходження крізь пори, ніж збільшені поверхні утворені першим, другим і третім компонентом разом, якщо другий і третій компоненти присутні при або нижче рівня об'єднаної відносної концентрації X.

Також важливе втілення цього винаходу описує фармацевтичні композиції, які містять суспензії наповнених рідиною везикул у водному середовищі, які охоплені мембранами, утвореними принаймні одним ліпідним компонентом і які містять принаймні три мембранодестабілізуючі компоненти, причому мембранодестабілізуючі компоненти включають принаймні одну поверхнево-активну речовину, принаймні один нижчий аліфатичний спирт і принаймні один нестероїдний протизапальний лікарський засіб; такі, в яких мембранодестабілізуючі компоненти підвищують адаптивність одержаних агрегатів із збільшеними поверхнями з принаймні трьома компонентами у порівнянні з агрегатами, які містять відповідні комбінації першого і третього, або першого і другого компонентів окремо.

Наступним втіленням цього винаходу є одержання фармацевтичних композицій, які містять суспензію наповнених рідиною везикул у водному середовищі, де везикули охоплені мембранами, утвореними принаймні одним ліпідним компонентом і які містять принаймні три мембранодестабілізуючі компоненти, причому мембранодестабілізуючі компоненти включають принаймні одну поверхнево-активну речовину, принаймні один нижчий аліфатичний спирт і принаймні один нестероїдний протизапальний лікарський засіб, таким чином, що мембранодестабілізуючі компоненти підвищують здатність до деформації везикул і везикули здатні перетинати бар'єри із порами, які принаймні на 50% менші, ніж середній діаметр агрегату перед проникненням, без зміни їх діаметра більше, ніж на 25%.

Іншим втіленням цього винаходу є одержання фармацевтичних композицій, які містять суспензію наповнених рідиною везикул у водному середовищі, де везикули охоплені мембранами, утвореними принаймні одним ліпідним компонентом і які містять принаймні три мембранодестабілізуючі компоненти, причому мембранодестабілізуючі компоненти включають поверхнево-активну речовину, нижчий аліфатичний спирт і нестероїдний протизапальний лікарський засіб, в результаті чого мембранодестабілізуючі компоненти підвищують здатність везикул проникати через шкіру ссавців і, таким чином, підвищують область розповсюдження NSAID у шкірі і під нею, у порівнянні з результатами застосування NSAID у розчині на шкірі.

Переважає втілення винаходу включає фармацевтичні композиції, які містять везикули, в яких фосфатидилхолін бере на себе роль першого компонента, а NSAID, такий як кетопрофен, диклофенак, ібупрофен, індометацин, напроксен, або піроксикам є третім компонентом.

В іншому переважному втіленні винаходу фармацевтичні композиції містять неіонну поверхнево-активну речовину, переважно поліетиленгліколь-сорбіт-довголанцюговий жирний естер, поліетиленгліколь-довголанцюговий жирний естер, або поліетиленгліколь-довголанцюговий жирний етер, де поліетиленгліколевий ланцюг є потенційно замінним полігідроксигетиленовою полярною групою. Зокрема, переважними є поліетиленгліколь-сорбіт-моноолеат (напр. Tween 80) або -лаурат (напр. Tween 20), або поліоксиетилен-моноолеат (напр. Cithroi 10MO/Chemax E-1000) або -лаурат (напр. Cithrol 10ML), або також поліоксиетилен-олеїл-етер (напр. Brij 98) або -лаурил-етер (напр. Brij 35). Альтернативно, неіонні фосфоліпіди, які мають розчинність у воді, подібну до розчинності неіонних поверхнево-активних речовин, застосовуються як переважна неіонна поверхнево-активна речовина.

У відповідному втіленні винаходу, вказані фармацевтичні композиції містять спирт, який переважно вибирається з н-пропанолу, ізо-пропанолу, 2-пропанолу, n-бутанолу або 2-бутанолу, 1,2-пропандіолу, або 1,2-бутандіолу, їх метил- або етил-похідної, або етанолу. Якщо застосовується етанол, загальна концентрація спирту і ліпідів вибирається таким чином, щоб забезпечити практично корисну асоціацію етанолу з агрегатом, здатним до проходження через пори.

Ще одне втілення цього винаходу включає фармацевтичні композиції, які характеризуються вищим значенням показника рівня pH в основному розчині, ніж логарифм уявної константи дисоціації (pKa) NSAID у розчині і в агрегатах із збільшеними поверхнями, причому остання pKa є вищою за попередню. Переважно, показник pH в основному розчині вибирається у межах між 0,2 pH і 2,2 pH одиницями вище pKa NSAID в агрегатах із збільшеною поверхнею, більш переважно у межах між 0,5 pH і 1,9 pH одиницями вище цієї pKa, і оптимально у межах між 0,8 pH і 1,6 pH одиниць вище такої pKa. Зокрема, для NSAID, які представляють особливий інтерес, кетопрофену або ібупрофену, вибраний pH в основному розчині знаходиться у межах між 6,4 і 8,3, більш переважно у межах між 6,7 і 8, і найбільш переважно у межах між 7 і 7,7; для диклофенаку, переважний показник рівня pH в основному розчині знаходиться у межах між 6,2 і 8,1, більш переважно у межах між 6,5 і 7,8, і найбільш переважно у межах між 6,8 і 7,5; для напроксену відповідний переважний показник рівня pH знаходиться у межах між 6,3 і 8,2, більш переважно у межах між 6,6 і 7,9, і найбільш переважно у межах між 6,9 і 7,6; для піроксикаму вибір основного рівня pH в суспензії повинен знаходитись у межах між 7,2 і 9, більш переважно між 7,3 і 8,5, і найбільш переважно між 7,4 і 8,2.

Іншим переважним втіленням цього винаходу є вибір іонної сили в основному розчині вказаної фармацевтичної композиції у межах між 0,005 і 0,3, навіть краще між 0,01 і 0,2 і найкраще між 0,05 і 0,15.

У переважному втіленні винаходу, вказана фармацевтична композиція має в'язкість між 50мПа·с і 30,000мПа·с. Переважно, в'язкість рецептури вибирається у межах між 100мПа·с і 10,000мПа·с, навіть краще між 200мПа·с і 5000мПа·с, і найбільш переважно між 400мПа·с і 2000мПа·с. Для одержання такої в'язкості, можна додати принаймні один згущувач до вказаної фармацевтичної композиції, точний вибір і концентрація такого агента буде залежати від температури довколишнього середовища, рівня pH, іонної сили, присутності інших модифікаторів в'язкості (таких як гліцерин), і т.д.

Згущувач, який є корисним у контексті цього винаходу, є звичайно фармацевтично прийнятним гідрофільним полімером, включно із частково етерифікованими похідними целюлози, такими як карбоксиметил-, гідроксиметил-, гідроксипропіл-, гідроксипропілметил- або метилцелюлоза; повністю синтетичним гідрофільним полімером, включаючи поліакрилати, поліметакрилати, полі(гідроксиетил)-

полі(гідроксипропіл)-, полі(гідроксипропілметил)метакрилат, поліакрилонітрили, металісульфонати, поліетилені, поліоксетилені, поліетиленгліколі, поліетиленгліколь-лактиди, поліетиленгліколь-діаурілати, полівінілпіролідони, полівінілові спирти, полі(пропілметакриламід), поліпропілен фумарат-спів-етиленгліколь), полоксамери, поліаспартаміди, (гідразин поперечно зв'язані) гіалуронові кислоти, силікон; натуральні смоли, такі як альгірати, карагенан, смола гуарова, желатин, трагакант, (амідований) пектин, ксантан, хітозан, колаген, агароза; їх суміші і похідні або співполімери та/або інші біологічно прийнятні полімери.

Більшість з таких згущувачів у вказаній фармацевтичній композиції застосовується у ваговій концентрації між 0,1ваг.% і 10ваг.%.

Для застосування фармацевтичних рецептур за винаходом, наступні гідрофільні полімери є переважними, поміж інших: частково етерифіковані похідні целюлози, такі як карбоксиметил-, гідроксипропіл-, гідроксипропіл-целюлоза, або серед повністю синтетичних гідрофільних полімерів із класу поліакрилатів, такі як поліметакрилати, полі(гідроксипропіл)-, полі(гідроксипропілметил)метакрилат, зокрема Карбополи.

Більш переважно, такі згущувачі для рецептур вибирають з групи полісахаридів і їх похідних, які звичайно застосовують на шкірі, включаючи, наприклад, гіалуронові кислоти, або гідроксипропілметилцелюлозу; особливо переважним вибором із групи поліакрилатів є група Карбополів, таких як Карбопол 974, 980, 981, 1382, 2984, 5984, у кожному випадку окремо або у комбінації. У випадку Карбополів (напр. Карбопол 974), застосованих для згущення багатокомпонентних рецептур на основі суспензій для покращення доставки NSAID через напівпроникні бар'єри і шкіру, концентрація полімеру переважно вибирається у межах між 0,3ваг.% і 5ваг.%, переважно між 0,5ваг.% і 3ваг.%, і оптимально у межах між 0,75ваг.% і 1,75ваг.%. Рекомендації виробника для одержання певної в'язкості можна об'єднувати із цими рекомендованими концентраціями для використання інших полімерів або комбінацій полімерів у рецептурі з тією ж метою.

Інше переважне втілення винаходу передбачає застосування принаймні одного антиоксиданту у вказаних фармакологічних рецептурах, який звичайно вибирають серед синтетичних фенольних сполук і їх похідних, речовин, які містять хінонову групу, ароматичних амінів, похідних етилендіаміну, різних фенольних кислот, токоферолів і їх похідних, включаючи відповідні амідні і тіокарбоксамідні аналоги; аскорбінової кислоти і її солей; прімахіну, хінакрину, хлорахіну, гідроксихлорахіну, азатіоприну, фенобарбіталу, ацетамінофену; аміносаліцилових кислот і їх похідних; метотрексату, прбуколу, антиоксидантів, які містять атом сірки або фосфату, тіосечовини; хелатуючих агентів, різноманітних ендогенних захисних систем, і ферментних антиоксидантів, і т.д.. Переважними є комбінації принаймні двох антиоксидантів, один з яких є ліпофільним, такий як бутильований гідроксианізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), ди-трет-бутилфенол, або третинний бутилгідрохінон (TBHQ), а інший є гідрофільним, такий як хелатуючий агент, зокрема EDTA, GDTA, або Десферал, та/або є сульфідом, таким як метабісульфіт натрію або калію, піросульфатом, пірофосфатом або поліфосфатом. Бутильований гідроксианізол (BHA) або гідрокситолуол (BHT) звичайно використовуються в концентрації між 0,001ваг.% і 2ваг.%, більш переважно між 0,0025ваг.% і 0,2ваг.%, і найбільш переважно у межах між 0,005ваг.% і 0,02ваг.%; концентрація EDTA або GDTA звичайно вибирається у межах від 0,001ваг.% і 5ваг.%, переважно між 0,005ваг.% і 0,5ваг.%, більш переважно між 0,01ваг.% і 0,2ваг.%, і найбільш переважно між 0,05 і 0,975ваг.%; сульфід, такий як метабісульфіт натрію або калію застосовується переважно у концентрації у межах між 0,001ваг.% і 5ваг.%, більш переважно між 0,005ваг.% і 0,5ваг.%, і найбільш переважно між 0,01ваг.% і 0,15ваг.%.

У переважних втіленнях винаходу фармацевтичні композиції містять принаймні один бактерицидний засіб у концентрації у межах від 0,1ваг.% і 5ваг.%, необхідний для відповідної дії і наскільки вона є прийнятною для регулятивного органу.

Також є переважним відповідно до винаходу, щоб співвідношення молярної концентрації фосфоліпідного компонента, який утворює стабільні ліпідні мембрани, і третього компонента, подібного поверхнево-активній речовині, який дестабілізує такі мембрани, у вказаних фармацевтичних композиціях повинно бути у межах між 40/1 і 4/1. Більш переважно таке молярне співвідношення повинно знаходитись у межах між 30/1 і 7,5/1, причому співвідношення 20/1-10/1 є найбільш переважними.

Інше втілення цього винаходу передбачає набір, який містить, у тубику або іншому упакуванні, принаймні одну дозу фармацевтичної рецептури, яка містить NSAID, асоційований з агрегатами для перетинання біологічних бар'єрів, таких як шкіра.

Інше втілення цього винаходу передбачає спосіб лікування переферійного болю та/або запалення шляхом нанесення такої фармацевтичної композиції на шкіру теплокровного ссавця.

Іншим втіленням цього винаходу є вибір різних доз рецептури на певну область для контролювання глибини доставки NSAID, за необхідності із застосування неоклюзивного пластиру з цією метою.

У окремому втіленні винаходу наноситься принаймні одна доза NSAID у вказаній фармацевтичній рецептурі, і нанесення повторюється декілька, наприклад до п'яти разів на день, у разі необхідності, переважним є нанесення двічі на день.

У переважній фармацевтичній композиції за цим винаходом перший, тобто фосфоліпідний, компонент і третій, тобто NSAID, компоненти присутні у молярних границях між 10/1 і 1/1. Більш переважні молярні границі цих двох компонентів знаходяться у межах між 5/1 і 2/1, або навіть між 4/1 і 2,5/1, і найбільш переважно композиція має молярне співвідношення фосфоліпід/NSAID приблизно 3/1.

На завершення, у винаході розглядається застосування трансдермальних носіїв, звичайно у формі перетинаючих бар'єри агрегатів із збільшеними поверхнями, для доставки NSAID під шкіру і у прилягаючі м'язові тканини, або суглоби.

Перелік можливих інгредієнтів, які можуть застосовуватись для одержання фармацевтичних рецептур згідно з цим винаходом наведений в Огляді косметичних інгредієнтів (CIR Compendium), який регулярно публікується у Вашингтоні, округ Колумбія, і у відповідних публікаціях Управління з контролю за харчовими продуктами і ліками, або інших органів державного регулювання, включно із переліком сполук GRAS (Загально визнаних як безпечні).

Це однією вираженою метою цієї заявки є опис застосування комбінацій амфіпатичних речовин, як було описано тут, у якості носіїв лікарських засобів, лікарські засоби депо, або у якості інших агентів для медичного або біологічного застосування. З цієї метою необхідні збільшені поверхні переважно одержують у вигляді мембран, утворених принаймні однією першою речовиною, принаймні однією другою і принаймні однією третьою речовиною, які разом оточують мінікраплі. Речовина з біологічною активністю, така як лікарський засіб, в такому випадку в цілому асоціюється із такими мінікраплями на їх поверхні, або також вводиться у міні краплю для її перенесення у мінікраплі на місце дії такої біологічно активної речовини.

Достатньо детальні рекомендації для одержання композицій, які описані у цій заявці, наведені у [EP 0475160 і US 6165500], який включений сюди у якості посилання. Якщо для одержання суспензії агрегатів застосовують фільтрування, для гомогенізації використовують фільтрувальний матеріал з діаметром пор між 0,01мкм і 0,1мкм, більш переважно з діаметром пор між 0,02мкм і 0,3мкм, і навіть більш бажано з діаметром пор між 0,05мкм і 0,15мкм.

Дана заявка також описує придатні способи одержання комбінацій, які вирішують окреслені проблеми, шляхом одержання придатних рецептур із вмістом біологічних, косметичних та/або фармацевтичних активних агентів, який включає стадії: а) вибору принаймні однієї першої і принаймні однієї другої речовини, які разом утворюють збільшені поверхні при контактуванні із вказаним рідким суспендуєм середовищем, таким чином, що такі збільшені поверхні, утворені принаймні однією першою і принаймні однією другою речовиною є більш адаптивними, ніж принаймні одна перша речовина окремо, і поверхні, утворені принаймні однією другою речовиною окремо не є збільшеними; альтернативно; б) вибір принаймні однієї першої і принаймні однієї третьої речовини, які разом утворюють збільшені поверхні при контакті із вказаним середовищем, таким чином, що вказані збільшені поверхні, утворені принаймні однією першою і принаймні однією третьою речовиною, є більш адаптивними, ніж принаймні одна перша речовина окремо і поверхні, утворені принаймні однією третьою речовиною окремо не є збільшеними, якщо ці речовини аутоагрегуються; і с) одержання такої вказаної механічної принаймні однієї першої, принаймні однієї другої і принаймні однієї третьої речовини, в якій поверхня, одержана з принаймні трикомпонентної комбінації є навіть більш адаптивною, ніж поверхня, одержана з принаймні однієї першої і однієї другої речовини окремо, або поверхні, утворені принаймні однією першою і однією третьою речовиною окремо, суспендування комбінації принаймні двох або усіх трьох вказаних речовин шляхом контрольованої механічної фрагментації, переважно при або перед змішуванням із принаймні однією третьою речовиною таким чином, що вказана третя речовина об'єднується, принаймні частково, із вказаною збільшеною поверхнею, утвореною шляхом контрольованої механічної фрагментації для одержання кінцевої рецептури.

Переважно застосувати фільтрацію, зміну тиску або механічну гомогенізацію, або також струшування, перемішування, або змішування як способи контрольованої механічної фрагментації. Бажані проміжні або кінцеві характеристики рідкого середовища, яке застосовували для суспензії агрегатів описані у попередніх абзацах цього розділу.

У даній заявці також описуються способи на основі застосування вказаних принаймні чотирьохкомпонентних сумішей, які містять принаймні один активний агент, вибраний з групи, яка включає антидіабетичні агенти, фактори росту, імуномодулятори, ензими, молекули впізнання, адренокортикостатичні агенти, адренолітичні засоби, андрогени, антиандрогени, антипаразитарні агенти, анаболіки, анестезуючі засоби, анальгетики, аналептичні засоби, антиалергічні засоби, антиаритмічні засоби, агенти проти артеріосклерозу, протиастматичні засоби, бронхоспазмолітичні агенти, антибіотики, антидепресанти, антипсихотичні засоби, антидоти, протиблювотні, протиепілептичні, антифібринолітичні агенти, спазмолітичні агенти, антихолінергічні засоби, ензими, співензими або відповідні інгібітори, антигістамінні засоби, антигіпертонічні засоби, біологічні інгібітори активності лікарського засобу, антигіпотонічні засоби, антикоагулянти, протигрибкові, антиміастенічні агенти, агенти проти хвороби Паркінсона або хвороби Альцгеймера, протизапальні агенти, жарознижуючі агенти, протиревматичні засоби, антисептики, респіраторні аналептики або респіраторні стимулятори, бронхолітичні агенти, кардіотонічні засоби, хіміотерапевтичні агенти, коронарні дилататори, цитостатики, діуретики, ганглії-блокатори, глюкокортикоїди, агенти проти грипу, кровоспиняючі засоби, гіпнотичні засоби, імунологічно активні речовини, контрацептиви, агенти проти мігрені, мінералокортикоїди, антагоністи морфіну, м'язові релаксанти, наркотичні речовини, нейротерапевтичні, нейролептичні агенти, нейротансмітери або їх антагоністи, пептиди, похідні пептидів, офтальмологічні засоби, симпатикоміметичні або симпатиколітичні засоби, пара-симпатикоміметичні або пара-симпатиколітичні засоби, лікарські засоби проти псоріазу, лікарські засоби проти нейродерміту, мідріатичні засоби, психостимулятори, ринологічні засоби, снодійні засоби і їх антагоністи, седативні агенти, спазмолітики, туберкулостатики, урологічні агенти, судинозвужуючі засоби або судинорозширюючі засоби, віростатичні засоби, ранозаживлюючі речовини, або комбінація вищевказаних агентів.

Вищезазначений спосіб може ґрунтуватись або на застосуванні рекомендованих принаймні трьох амфіпатичних речовин як таких, або також розчинених у фізіологічно сумісній полярній рідині, яка містить воду або рідини, які здатні змішуватись з водою, або в агенті, що опосередковує сольватацію, разом із полярним розчином. Також є можливим застосування співрозчинників.

Переважний, особливо практичний спосіб одержання вказаних рецептур агрегатів передбачає застосування принаймні однієї поверхнево-активної речовини або амфіпатичної речовини, подібної поверхнево-активній речовині, яка дестабілізує бішарову мембрану, та принаймні ще одного мембранодестабілізуючого, біологічно активного інгредієнта, або додаткової поверхнево-активної речовини у вказаному полярному розчині.

При необхідності, спосіб може включати утворення вказаних поверхонь, індукованого додаванням одного або більшої кількості компонентів рецептури або агрегату у рідку фазу, наприклад шляхом випарювання з оберненою фазою, ін'єкції, або діалізу, або навіть шляхом механічного тиску.

Крім того, може бути переважним застосування рецептури, в якій утворення вказаних поверхонь індуковано фільтрацією, причому фільтрувальний матеріал має пори між 0,01мкм і 0,8мкм у діаметрі. Вибір найбільш зручного або найбільш придатного діаметра пор залежить від бажаних кінцевих розмірів агрегатів, а також від передбачуваного або досягнутого потоку суспензії через фільтр. Більша швидкість

потоків обумовлює збільшення зсуву і одержання відносно меншого кінцевого діаметру везикули, причому в'язкість суспензії також має важливе значення.

Якщо для одержання суспензії агрегатів застосовується фільтрація, може бути зручно застосовувати декілька фільтрів послідовно, або одночасно. У попередньому випадку, діаметри пор у різних фільтрах можуть бути різними.

Переважаючим бажаним способом одержання суспензій за цим винаходом є такий, який забезпечить асоціацію вказаних агентів і носіїв, принаймні часткову, після утворення вказаних збільшених поверхонь.

Для зручності, такі збільшені поверхні, з якими необхідно досягти асоціації молекулам агента, можуть готуватись незадовго до застосування рецептури. Якщо бажано і здійснено, рецептуру можна одержати з придатного концентрату або ліофілізату.

Є зручним з практичної точки зору застосовувати окремий контейнер із вмістом вибраної фармацевтичної композиції на основі комбінації речовин як було описано. Також зручно зробити такий контейнер частиною набору.

У цій патентній заявці також описується спосіб досягнення терапевтичної дії на теплокровних істот шляхом застосування придатно вибраної фармацевтичної композиції на, або у тілі живої істоти, причому вибір придатної комбінації речовин здійснюється відповідно до формули цього винаходу.

Окремим застосуванням описаного тут способу є вибір такого об'єму введення, який забезпечить контролювання застосованої дози лікарського засобу і наслідків терапевтичного застосування.

Може бути переважним і цінним з практичної точки зору завантажити суспензію агрегатів, які не несуть лікарський засіб, лікарським засобом, внаслідок асоціації, протягом дня перед застосуванням, переважно протягом 360хв., більш переважно протягом 60хв. і найбільш переважно протягом 30-хвилинного проміжку часу перед нанесенням одержаної рецептури на тіло.

Спосіб лікування за цим винаходом звичайно передбачає застосування принаймні однієї дози фармацевтичної композиції з терапевтичною активністю на або в теплокровній тварині.

На звершення, даний винахід також описує спосіб знайдення придатних композицій як вони описані тут. Цей спосіб включає стадії: а) визначення потоку агрегатів у суспензії, до яких асоційовані лікарські засоби через пори у бар'єрі з чіткими границями, або різних бар'єрах, у вигляді функції проштовхуючої сили, або проштовхуючого тиску, які здійснюють вплив при перетинанні бар'єру; б) описання показників у межах придатної моделі, які б відповідали кривій показників потоку до тиску, або проникності до тиску; с) визначення характеризуючих системні параметри, такі як p^* і P_{max} , зокрема; d) застосування вказаних параметрів для оптимізації або характеризовання рецептури для застосування. Рівняння (*) є рекомендованим, і тут заявляється таким, що є особливо переважним для описання та аналізу таких показників.

Практичні приклади

Наступні приклади ілюструють винахід, не встановлюючи або окреслюючи його межі. Всі температури наведені у градусах за Цельсієм. Діаметри носіїв представлені у нанометрах, тиску - у Паскалях, Па, і інші одиниці відповідають стандартній системі SI. Співвідношення і відсотки наведені у молях, якщо не зазначено інше.

Всі вимірювання здійснювались при кімнатній температурі, якщо не зазначено інше. Для вимірювань адаптивності агрегату/опору бар'єра транспортуванню, тестова температура була постійною з коливаннями плюс/мінус 2 градуси. Для визначення розміру агрегатів, температура встановлювалась із точністю плюс/мінус 0,1 градус. Значення рівня pH основної суспензії визначалось комерційно доступним (гелевим) електродом. Всі речовини застосовувались як вони були одержані і були хімічно чисті для аналізу, якщо не зазначено інше. Молярну вагу підбирали таким чином, щоб вона відповідала опублікованим контрольним даним.

В'язкість суспензії вимірювали на ротаційному віскозиметрі, звичайно при кімнатній температурі і при 20 обертів за хвилину, що відповідає 150с^{-1} .

Визначення опору бар'єра транспортуванню адаптивності агрегату

Опір бар'єру транспортуванню тестової суспензії везикул у попередніх патентних заявках того ж заявника називали опором "просочуванню". У цьому документі вживається більш точний термін для опору "проникненню" для наголошення того факту, що везикули не дифундують (просочуються), а проходять через бар'єр.

У першому наближенні визначення проводиться на основі звичайного експериментального способу (SEM) і припускається, що опір бар'єру транспортуванню (у довільних одиницях) є пропорційним тиску (у довільних одиницях), необхідному для достатньо ефективного перенесення суспензії відносно великих везикул через фільтр із діаметром пор 0,2 мікрметри (у нашому досліді, пористий фільтр виступає бар'єром для проникнення, в якому середній діаметр пор складає принаймні 40%-50% більших за розміром везикул і є меншим, ніж 150нм, відповідно, і більш переважно є принаймні на 100% меншим, ніж середній діаметр везикул у тестовій суспензії). В інших документах опір бар'єра транспортуванню наведений у відносних одиницях від 1 до 10 [в EP 0475160 і USP 6165500], і в цьому документі посилання робиться на фільтр із діаметром пор 0,2 мікрметри. Проникність бар'єра, яка називалась в більш ранніх публікаціях просочуваність, визначена показником, обернено залежним від показника пору бар'єра транспортуванню. Адаптивність агрегату є прямою функцією попереднього показника, як пояснюється, наприклад, в [Критичних оглядах в Therapeutic Drug Carrier Systems 13:257-388 (1996), або в Adv. Drug Delivery Rev. 18:349-378 (1996)].

Використання показників відносної проникності і опору бар'єра є також зручним способом. Ці показники представлені у вигляді співвідношення проникності/здатності до просочування, або відповідних показників опору бар'єра, виміряних у заданій суспензії і її середовищі-носії (напр. воді), напр.: (відносна) проникність η $P_{віднос.} = P_{суспензії} / P_{середовища}$. Подібне використання показників трансбар'єрного потоку, виміряного при константному проштовхуючому тиску, забезпечує більш пряме, але все ж також відносне визначення проникності/здатності до просочування бар'єру для різних рецептур. Теоретичні пояснення таких порівнянь і вимірювань представлені у [Критичних оглядах в Therapeutic Drug Carrier Systems 13:257-388 (1996)].

Для одержання абсолютних показників Опору Бар'єра Транспортуванню або Проникності, і для

переведення цих значень у молекулярні терміни, необхідний покращений аналітичний спосіб, який стисло описаний в розділі "Визначення" (див., зокрема, рівняння (*)). Для одержання абсолютних показників проникності і, відповідно, адаптивності агрегату, послідовно вимірюється трансбар'єрний потік. [Це можна здійснити способом, описаним у цьому документі, або у Biochim. Biophys. Acta 1368: 201-215 (1998)]. Показники опору бар'єра/проникності для тестової суспензії потім підраховуються на основі відношення показників потоку до тиску, використовуючи рівняння (*), з наступним описом, наведеним у попередніх розділах. З вирахованого значення опір/проникність виводиться зручний параметр, який описує адаптивність змішаних агрегатів, напр. припускаючи, що $a_a = 7/p^*$.

Таким чином адаптивність агрегату визначається як обернена різниця тисків, необхідна для досягнення певного, практично відповідного дробу максимального досяжного співвідношення потік-тиск; застосування критерію 50-60% максимальної проникності дає відповідні результати. Зокрема, всі значення p^* , які наведені в цьому документі, відповідають 57% P_{max} . Якщо максимальна проникність для певної комбінації суспензія-бар'єр не може бути виміряна, проникність бар'єру для середовища, в якому суспендовані тестові агрегати, визначається як сурогат: $P_{max} = f \times \text{Потік суспензії до середовища} / \text{Протоковий тиск}$. У такому випадку звичайно береться коефіцієнт пропорційності, який до 3 раз (і більш часто у 2 рази) менший, ніж 57%, для досягнення звичайно сили тертя.

Зразкові результати наведені на Фіг.4 і 5. Остання фігура також графічно ілюструє значення параметру " p^* " (в одиницях тиску, і пропорційно опору бар'єра транспортуванню) і "Максимальної проникності" ($=P_{max}$; на потік на одиниці тиску, яка демонструє пористість бар'єру)).

Визначення розміру (діаметру) агрегату. Середній діаметр агрегату (частіше везикули) вимірюється динамічним світлорозсіюванням (для декількох зразків із застосуванням пристрою Malvern Zeta-Sizer, і для більшості зразків із застосуванням корелятора ALV 5000. Спосіб кумулянтного аналізу і пакет програмного забезпечення "Cont'n" використовували для аналізу кореляційних кривих, одержаних на пристрої Zeta-Sizer. Для аналізу аналізованих пристрою ALV застосовували надане виробником програмне забезпечення (кумулянтний аналіз або "Cont'n").

Приклади 1-120:

Композиція:	
37,74-84,5мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC, ~85% чистота, МУС) введений у вигляді етанолового розчину SPC/EtOH=1/1 об./об. і який містить прибіл. 10% зарядженого фосфоліпиду (можливо аніонний фосфатидилгліцерин)
187-34,9мг	Полісорбат (Tween 80, фармацевтичний ступні очищення; МДС1)
5.6-20 віднос. мол.-%	Додецилсульфат натрію (SDS, хімічно чистий для аналізу; МДС1) заміщуючий фосфоліпід до заданої кількості
до 1мл	Ізотонічний фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: тестування синергізму між мембранодестабілізуючою, і таким чином підвищуючою адаптивність агрегату, активністю двох різних поверхнево-активних речовин, які використовуються у комбінації з ліпідом як основного мембраноутворюючого системного компонента.

Одержання суспензії. Для одержання серій із співвідношенням ліпід/поверхнево-активна речовина, що змінюється у межах від 1/1 до 9/1, необхідні кількості фосфоліпиду і поверхнево-активної речовини додаються через піпетку у буфер для виходу 10% ліпідних суспензій. Їх спочатку перемішували при кімнатній температурі 5 днів і потім попередньо фільтрували через 0,8 мікрометровий полікарбонатний фільтр для звуження початкового агрегату діаметру. Середній діаметр везикули ($2r_{вез}$) визначається і підтверджується як такий, що перевищує принаймні у два рази номінальний діаметр пор у тестовому фільтрі ($2r_{пор}$), які складають приблизно 0,2 мікрометри. Це здійснюється шляхом динамічного світлорозсіювання, наприклад шляхом застосування пристрою Malvern Zeta-Sizer.

Здатність до транспортування (проникнення пор). Опір транспортуванню прирівнюють до об'єму тестової суспензії, який не проходить через 0,2 мікрометровий фільтр у стерильному утримувачі, (готовий до використання, комерційно доступний "блакитний" фільтр Sartorius (Гьоттінген, Німеччина) застосовується для тестування). Результати свідчать про те, що опір транспортуванню зменшується при збільшенні вмісту Tween, якщо відносний вміст SPC нижчий, ніж 6/1 (SPC/Tw); див. також приклади 40-49 в [EP 0475160]. Ця тенденція посилюється присутністю додецилсульфату натрію у змішаних ліпідних агрегатах. Останній змінює мінімальну кількість Tween, необхідну для перетинання напівпроникного бар'єра на значно нижчі відносні показники концентрації.

Наприклад, у разі заміщення 12мольар.-% SPC у змішаних амфipатичних агрегатах SDS, суспензію можна проштовхнути через бар'єр із 0,2 мікрометровими порами практично без опору транспортуванню, навіть якщо відносна концентрація SPC/Tween є такою низькою як 15/1. Додаткове збільшення вмісту SDS не покращує ситуацію відповідно до вимірів у цих тестових партіях. На противагу, зменшення вмісту SDS до і нижче 10мольар.-% відносно SPC демонструє очевидне погіршення здатності до проникнення одержаної чотириккомпонентної суспензії. Достатньо низький опір транспортуванню вимірюється для SPC/Tween 7/1 (у випадку 10мольар.-% концентрації SDS) і для SPC/Tween 4/1, якщо концентрація SDS у межах між прибіл. 2мольар.-% і 5мольар.-%, як можна побачити на Фіг.6. На противагу, максимальний показник опору транспортуванню 10 одержали для суспензій без SDS є та/або з невеликим вмістом Tween і SDS, властивості яких наближуються до звичайних, однокомпонентних ліпосом, які також мають характеризуюче значення опору 10.

Післятестове визначення діаметра везикули підтвердило, що везикули є все ще принаймні у 1,3 рази більші, ніж номінальний діаметр пор.

Приклади 121-129:

Композиція:	
14,2мг	Полісорбат (Tween 80)

85,8мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC), як у прикладах 1-120
0-17,5 віднос. мол.-%	Додецилсульфат натрію (SDS), відносно до SPC і заміщувачий фосфоліпід до заданої кількості
до 1мл	Ізотонічний фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: як у прикладах 1-120, тестування синергізму різної дії поверхнево-активних речовин на властивості агрегатів із збільшеними поверхнями.

Одержання суспензії. Спосіб, який використовуватися для одержання суспензії везикул, був той же, що у прикладах 1-120. Єдина помітна різниця між обома тестовими партіями полягала у трохи більшому середньому діаметрі і полідисперсності везикул, які використовувались у прикладах 121-129.

Здатність до транспортування (здатність проникнення через пори і адаптивність) суспензії агрегатів. Для охарактеризування опору напівпроникного бар'єру потоку суспензії (=трансбар'єрному потоку), застосовували той же спосіб, що і у прикладах 1-120. Опір визначали у вигляді функції відносної концентрації SDS в бішарі для визначення мінімальної кількості останньої поверхнево-активної речовини, необхідної для збільшення потоку суспензії через бар'єр і зменшення показників опору бар'єра транспортуванню. Експериментальні показники дають підставу для припущення, що порогова величина складає приблизно 6моль.-%, із деякою невизначеністю в області 2-6моль.%. Це не узгоджується з результатами перших тестових партій (приклади 1-120) за винятком того, що визначені показники опору є в цьому випадку дещо вищими. Це пояснюється різним початковим діаметром везикул і полідисперсністю. Результати наведені у наступній таблиці.

Таблиця 1

Вплив SDS як другої поверхнево-активної речовини (МДС₂) у доповнення до Tween 80 (МДС₁; 10моль.-% віднос. до SPC) на опір змішаних ліпідних мембран, які містять фосфатидилхолін (SPC; МДС), як основного утворюючого блоку, проходженню через напівпроникний бар'єр із порами, які були принаймні на ~50% менше, ніж середній діаметр агрегату

SDS/SPC [моль/моль]	Опір бар'єру транспортуванню [відносні одиниці, як визначено у SEM]
0/100, контрольний Tween Tfs	10
2/98	4
4/96	10
6/94	1,88
8/92	1,75
10/90	1,50
25/175	1,12
15/85	0,75
35/165	0,44

Приклади 130-131:

Композиція	
[52,1мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC), фактична кількість=52,2мг - Na Choi кількість в мг
45,2мг	Полісорбат (Tween 80)
5, 10, 15моль.-%	Холат натрію=Na Choi (відносно до SPC у суспензії)
до 1мл	Ізотонічний фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: як у прикладах 1-120, але із застосуванням іншої зарядженої поверхнево-активної речовини (холат замість SDS).

Одержання суспензії. Початкову суспензію одержували як у попередніх прикладах. Однак, для того, щоб зробити везикули у тестових рецептурах більш однаковими перед фактичними вимірюваннями, початкову суспензію попередньо фільтрували через 80нм пористі фільтри. Одержували везикули із діаметром прибіл. 120нм, як було визначено динамічним світлорозсіюванням на кореляторі ALV 5000 і персональному комп'ютері.

Здатність везикул до транспортування (здатність проникнення через пори/адаптивність). Тест на фактичне транспортування проводили на фільтрах із відносно вузькими порами (30нм) під різними тисками, впливу яких піддавали фільтр, для опису проникності такого напівпроникного фільтру для тестової суспензії. Виявили майже однакову здатність до проникнення везикул із 10моль.-% і 15моль.-% вмістом холату, яка була вищою за здатність до перетинання пор, і, відповідно, адаптивність, везикул, які містили лише 5моль.-% холату як третій мембранодестабілізуючий компонент (порів. Фіг.3). Ці результати свідчать про те, що додавання другої поверхнево-активної речовини у змішані ліпідні бішари не підвищує адаптивність мембрани пропорційно, як могли б зробити припущення на основі результатів моделі, представлених на Фіг.7.

Приклади 132-138:

Композиція	
Див. Таблицю 2	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC)
Див. Таблицю 2	Кетопрофен, натрій (КТ);
Див. Таблицю 2	Tween 80, див. Таблицю 2

до 1мл	Фосфатний буфер (pH=7,2)
--------	--------------------------

Мета: дослідження синергетичного впливу мембранодестабілізуючого лікарського засобу (КТ), об'єднаного з поверхнево-активною речовиною (Tween 80), у ліпідній (SPC) суспензії з огляду на адаптивність змішаних агрегатів і відносно здатність перетинання напівпроникних бар'єрів.

Одержання тестової суспензії. Вказані кількості фосфоліпиду і лікарського засобу вносились у суспензію за допомогою механічної гомогенізації. Одержували середній діаметр агрегату приблизно 100нм.

Здатність везикул до транспортування (здатність до проникнення крізь пори/адаптивність). Витік тестової суспензії з контейнера, що знаходиться під тиском азоту визначали у вигляді функції часу для визначення залежності транспортування матеріалу від тиску через 20нм пористий фільтр перед отвором у вимірювальному контейнері. На основі вимірних показників потоку підраховували ефективну "здатність до перетинання бар'єру", яка визначає адаптивність тестових змішаних амфіпатичних везикул, як було описано в основному тесті. Виміряні криві також аналізувались з огляду на тиск p^* , необхідний для досягнення 57% максимально можливого співвідношення потік/тиск. Результати тестових партій свідчили про те, що як кетопрофен, так і Tween можуть виступати мембранодестабілізуючими компонентами. Відповідно, будь-який з цих двох системних інгредієнтів підвищує здатність тестової суспензії перетинати бар'єри у порівнянні із звичайними контрольними фосфатидилхоліновими ліпосомами у суспензії без КТ або Tween 80. Якщо застосовується комбінація вказаних мембранодестабілізуючих компонентів, адаптивність агрегатів із збільшеними поверхнями підвищується до показника, вимірюваного для відповідної суспензії Transfersome® на основі неіонного Tween, концентрація поверхнево-активної речовини в якій набагато вища, ніж використана в чотирьохкомпонентній суміші. Наведені у Таблиці 2 показники підтверджують цей висновок. Вони також порівнюються із показниками звичайної буферної рідини (Контр. рідина), в якій були суспендовані змішані SPC/КТ/Tween везикули.

Таблиця 2

Експериментальні і підігнані результати досліджень на проникність крізь пори, проведених із різними чотирьохкомпонентними суспензіями фосфоліпиду (SPC; МУС), лікарського засобу (КТ; МДС₁) і Tween 80 (МДС₂), співсуспендованих у буфері; TL=загальний вміст ліпідів

Tween 80 [моляр. % SPC]	Кетопрофен [моляр. % TL]	P^* [МПа]	r_{max} [10^{-11} мПа ⁻¹ ·сек ⁻¹]	Адаптивність a_a , [МПа ⁻¹]
0 (Ліпосоми)	0	>3	Невимірюваний	(<0,3)
0	25	2,41±0,15	Невимірюваний	0,415
0	33	1,66±0,07	345±37	0,602
10	33	0,25±0,03	230±17	4,000
50	0	0,20±0,01	227±3	5,000
0 (=Контр. рідина)	0	Не застосовували	613±15	Не застосовували

Приклади 139-142:

Композиція	
75,0мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC), який використовується як насичений етанольний розчин Кількість SPC=75мг-вміст Brij 98 наведений у Таблиці 3
25,0мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
Див. Таблицю 3	Brij 98
до 1мл	Фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: тестування адаптивності/обумовлюючий здатність до перетинання пор вплив іншої поверхнево-активної речовини (Brij), об'єднаної з мембранодестабілізуючим лікарським засобом (КТ) у ліпідних (SPC) агрегатах із збільшеними поверхнями.

Одержання суспензії проводилось способом, в цілому подібним описаному у прикладах 132-135.

Здатність везикул до транспортування (здатність до проникнення крізь пори/адаптивність). Для того, щоб дослідити, чи підвищена адаптивність SPC/КТ трикомпонентних суспензії обумовлена виключно Tween, як четвертим компонентом, досліджували вплив іншої поверхнево-активної речовини. Для уникнення небажаних електростатичних взаємодій між аніонним КТ і такою добавкою, вибрали незаряджений Brij 98 (олеїл-ланцюг, 20 оксиетиленових одиниць на молекулу). Здатність до проникнення одержаних сумішей SPC/КТ/Brij 3/1/0-0,323 вага/вага/вага визначалась за допомогою рівняння (*).

Результати подібних партій, які вимірювали у присутності Brij 98, наведені у Таблиці 3.

Таблиця 3

Підігнані результати, на основі р-ння (*), для трансбар'єрного потоку суспензій, які містять ліпід (SPC; МУС), лікарський засіб (КТ; МДС₁) і Brij 98 (МДС₂) у різних відносних концентраціях, SPC і Brij разом означають загальну кількість ліпиду (TL)

Brij 98 [моляр.% SPC]	КТ [моляр. % TL]	P^* [МПа]	P_{max} [10^{-11} м Па ⁻¹ ·сек ⁻¹]	Адаптивність a_a , [МПа ⁻¹]
0	33	1,66±0,07	345±37	0,602
2,5	33	0,56±0,07	266±28	1,786
5,0	33	0,29±0,07	191±30	3,448

7,5	33	0,32±0,06	171±21	3,125
-----	----	-----------	--------	-------

§ Вказана похибка стосується лише аналітичних неточностей, а не похибки експериментальних показників, яка для прикладу 16 перевищує 80%

Приклади 143-146:

Композиція	
100мг	Загальна кількість ліпідів (TL, включно з SPC і Tween 80)
Див. Таблицю 4	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC)
Див. Таблицю 4	Tween 80
Див. Таблицю 4	Диклофенак
Див. Таблицю	Етанол (EtOH)
5,25	Бензиловий спирт
до 1г	154мМ Фосфатний буфер, рН=7,2

Мета: дослідження впливу поверхнево-активної речовини (Tween 80) і лікарської речовини (диклофенаку), як двох мембранодестабілізуючих амфіпатичних речовин, і коротколанцюгового спирту (етанолу) як додаткової і можливо другої мембранодестабілізуючої амфіпатичної речовини.

Одержання везикул проводилось способом, який в цілому був описаний в [прикладі 8 заявки WO 98/17255], але застосовували більш сучасну версію дослідження проникнення скрізь бар'єр для оцінки адаптивності везикулоподібних агрегатів. Для історичного порівняння, досліджувались везикули з подібною загальною композицією, але без вмісту етанолу (порів. приклади). Результати представлені на Фіг.8 і на Таблиці 4.

Через обмежений проміжок вимірювань у дослідженні проникнення крізь пори, можливо було отримати лише наближену оцінку адаптивності агрегатів із збільшеними поверхнями, які досліджувались у цих тестових партіях. Визначене значення r^* композицій, які містили етанол, знизилось до ~1,6МПа з ~4,8МПа, виміряного без цього спирту. (Однак необхідно пам'ятати, що експериментальна варіативність у дослідженнях складала принаймні 50%, в той час як стандартні відхилення, наведені у таблиці 4 лише зумовлені звичайним підбором.) тенденції зміни мають значення, в той час як визначення абсолютної різниці у значеннях r^* не є важливим.

Таблиця 4

Результати аналізу проштовхую чого тиску і адаптивності агрегатів у дослідженні

Прикл.	Tween 80 [мольар. % SPC]	EtOH [ваг.%]	Диклофенак [ваг.% TL]	P^* [МПа]	P_{max} [10^{-11} м Па $^{-1}$ ·сек. $^{-1}$]	Адаптивність a_a , [МПа $^{-1}$]
143	0	0	10	(4,8±1,6)	Невимірюваний	0,208
144	0	9	10	2,4±0,04	402±17	0,417
145	0	9	20			
146	10	9	10			

§ Вказана похибка стосується лише аналітичних неточностей, а не похибки експериментальних показників, яка для прикладу 16 перевищує 80%

Показники, представлені на Фіг.8 і у Таблиці 4 передбачають, що етанол робить тестовані ліпідні агрегати більш адаптивними. Однак його дія набагато слабша, ніж у випадку застосування поверхнево-активної речовини, такої як Tween 80 (див. Таблицю 2).

Простим застосуванням мембранодестабілізуючого лікарського засобу (диклофенаку) і коротколанцюгового спирту, як мембранопом'якшуючих агентів як описано у попередньому рівні техніки, одержували агрегати із збільшеними поверхнями, адаптивність яких була значно нижчою, ніж у рецептур, описаних у цьому винаході.

Зокрема, рецептура, описана у [прикладі 8 заявки WO 98/17255] здатна перетинати напівпроникні бар'єри із вузькими порами, але потребує додаткових вдосконалень. Везикули, що містять етанол і завантажені диклофенаком, звичайно є більш адаптивними, ніж везикули, які не містять етанол. Однак навіть везикули, що містять етанол, мають набагато вищий показник r^* , і тому є набагато менш адаптивними, ніж трикомпонентні суміші фосфатидилхоліну, неіонної поверхнево-активної речовини (Tween 80) і кетопрофену, описані у Таблиці 2; сприятлива дія мембранодестабілізуючого компонента, подібного поверхнево-активній речовині, такого як Tween 80, безпосередньо має відображення у нижчому показникові r^* та/або у збільшеному потоці модифікованої рецептури через бар'єр. Такий висновок практично не можна зробити, якщо остання рецептура містить етанол.

Тому це наводить на думку, що принаймні два мембранодестабілізуючі компоненти повинні бути присутніми у агрегаті із збільшеною поверхнею у відповідних кількостях для максимізації адаптивності агрегатів із збільшеними поверхнями. Просте застосування ліпиду, етанолу і лікарського засобу, як описано у попередньому рівні техніки, є недостатнім для досягнення мети.

Приклади 147-150

Композиція	
80,0-71,4мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC)
20-28,6мг	Кетопрофен, натрій (КТ), який заміщує SPC у суспензії для досягнення постійної амфіпатичної кількості
до 1мл	Фосфатний буфер, pH=7,2, за необхідності повторно доведений NaOH

Мета: ілюстрація того, що кетопрофен, що є NSAID, діє як мембранодестабілізуючий компонент і може зробити змішані амфіпатичні агрегати із збільшеними поверхнями здатними до адаптації, достатньо для того, щоб проходити крізь вузькі пори.

Одержання тестової суспензії. Вказані кількості фосфоліпідів і лікарського засобу вводили у суспензію за допомогою механічної гомогенізації. Одержували середній діаметр агрегату приблизно 100нм. Для контролю застосовували подібну суспензію із вмістом SPC і холату натрію у співвідношенні 3,75/1 моль/моль.

Здатність везикул до транспортування (здатність до проникнення крізь пори/адаптивність). Витік тестової суспензії з контейнера під тиском азоту вимірювали у вигляді функції часу для визначення залежності транспортування матеріалу від тиску через фільтр із порами 20нм перед отвором у вимірювальному контейнері. На основі вимірних показників потоку визначали ефективну "здатність до проникнення", яка визначає адаптивність тестових змішаних амфіпатичних везикул, у спосіб, описаний у основному тексті. Виміряні криві також аналізували з огляду на тиск p^* необхідний для одержання 57% максимально можливого співвідношення потоку суспензії/тиску. Визначене значення p^* зменшилось з $2,41 \pm 0,15$ МПа (середнє значення \pm стандартна похибка), через $1,66 \pm 0,07$ МПа, до $1,36 \pm 0,10$ МПа із підвищенням концентрації лікарського засобу. Це свідчить про мембранодестабілізуючу активність лікарського засобу, яка ймовірно сприяє гнучкості і проникності бішару. Більш детальна інформація представлена на Таблиці 5, у якій представлені в цілому ідентичні значення p^* для суміші SPC/КТ 3/1 моль/моль для контрольної аніонної суспензії Transfersome®. Для виведення адаптивності везикули із значення p^* необхідно взяти до уваги вплив в'язкості суспензії, або повинно бути відомо, що він є незначним. Однак це не є проблемою через те, що порівняння можна зробити із придатною контрольною рецептурою (рецептурами), як це зроблено у наступній таблиці, в якій додано останній рядок.

У цих тестових партіях, а також у всіх описаних тут практичних прикладах, кінцевий діаметр агрегату після перетинання вузьких пор складав принаймні 300%, і звичайно був більший на 400%, ніж діаметр пор, причому співвідношення початкового діаметру до кінцевого складало звичайно $>0,70$, передбачаючи фрагментацію менше, ніж 30%, і частіше лише 10-20%.

Таблиця 5

Підігнані результати, на основі p -ння (*) для досліджень на здатність до проникнення через бар'єри (співвідношення потік/тиск), які проводились із суспензіями, які характеризувались різними співвідношеннями ліпід/лікарський засіб, SPC/КТ

SPC/КТ [моль/моль]	P^* [МПа]	P_{\max} [10^{-11} м Па $^{-1}$ сек $^{-1}$]	Адаптивність a_a , [МПа $^{-1}$]
10/0	~ 3	Невимірюваний	-0,3
4/1	$2,41 \pm 0,15^{\S}$	Невимірюваний	0,415
3/1	$1,66 \pm 0,07^{\S}$	-	0,602
2,5/1	$1,36 \pm 0,10^{\S}$	345 ± 37	0,735
Контрольний аніонний Tfs §§	$1,76 \pm 0,13^{\S}$	318 ± 39	0,568

§ Вказана похибка стосується лише неточності аналітичних, а не експериментальних показників, які для останніх часто досягають 20-30%.

§§ Ці Tfs везикули одержували з суміші SPC/холату Na 3,75/1 моль/моль.

Графічне зображення результатів цих досліджень представлено на Фіг.9.
Приклади 151-153:

Композиція	
75,0, 75,0, 37,7мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC)
25,0, 25,0, 0,0мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
0,0, 25,4, 62,3мг	Твееп 80
0,0, 0,0, 37,7мг	Етанол
до 1мл	Фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: дослідження синергетичної дії другої і першої мембранодестабілізуючої амфіпатичної речовини (Твееп 80, кетопрофен, відповідно) з огляду на адаптивність агрегатів із збільшеними поверхнями.

Одержання суспензії в цілому проводилось так, як у прикладах 147-150.

Здатність везикул до транспортування (здатність до проникнення крізь пори/адаптивність). Трансбар'єрний потік тестової суспензії, які містила 5моляр.-% Твееп, був набагато більшим, ніж рецептур, які містили лише такі компоненти як фосфоліпід (як основну амфіпатичну сполуку) і кетопрофен (погранично активну, мембранодестабілізуючу амфіпатичну речовину, подібну поверхнево-активній речовині). Це чітко видно з Фіг.10, яка ілюструє залежність потоку суспензії від проштовхуючого тиску.

Приклади 154-158:

Композиція агрегатів:	
75,0мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC), фактична кількість: 75мг - кількість Tween 80 в мг
25,0мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
Див. наступну таблицю	Tween 80
до 1мл	Фосфатний буфер (pH=7,2)
Контрольний буфер:	Фосфатний буфер (pH=7,2)

Мета: дослідження впливу відносної концентрації поверхнево-активної речовини, як другої мембранодестабілізуючої амфіпатичної речовини, на адаптивність змішаних амфіпатичних агрегатів із збільшеними поверхнями.

Одержання суспензії: як у прикладах 147-150.

Здатність везикул до транспортування (здатність до проникнення крізь пори/адаптивність). Показники, визначені у цих тестових партіях, підтверджують і розширюють відкриття, зроблені у прикладах 147-150. Tween, який виступає як другий мембранодестабілізуючий компонент, покращує здатність тестової суспензії проникати скрізь бар'єри, навіть якщо ця поверхнево-активна речовина присутня у чотирьохкомпонентній суміші лише у невеликій кількості, за умови, що відносна концентрація Tween є принаймні приблизно 2,5моляр.-%, і навіть краще 5моляр.-%. Показники, наведені у Таблиці 6, підтверджують цей висновок. Вони порівнюються з контрольною рецептурою Transfersome® на основі неіонного Tween (Контрольна Tfs) і з буферною рідиною (Контрольна рідина), в якій суспендовані змішані амфіпатичні везикули.

В'язкість суспензії у прикладі 157 складала приблизно 730мПа·с при 20об. за хв.

Таблиця 6

Підігнані результати для досліджень на проникнення крізь пори проводили з різними чотирьохкомпонентними суспензіями, що містять фосфоліпід (SPC; компонент, що утворює стабільні мембрани), лікарський засіб (КТ; 1-й мембранодестабілізуючий компонент), і Tween 80 (2-й мембранодестабілізуючий компонент), співсуспендовані в буфері при різних відносних концентраціях Tween 80

№	Вміст Tween 80 [моляр. % SPC]	P* [МПа]	P _{max} [10 ⁻¹¹ м Па ⁻¹ ·сек ⁻¹]	Адаптивність a _a , [МПа ⁻¹]
	0	1,66±0,07	345±37	0,602
154	1,25	0,51±0,05	293±23	1,961
155	2,5	0,50±0,04	339±261	2,000
156	5	0,23±0,03	215±19	4,348
157	7,5	0,22±0,02	213±14	4,545
158	Контрольна Tfs (Tween)	0,20±0,01	227±3	5,000
	Контрольна рідина (буфер)	Не застосовували	613±15	Не застосовували

§§ вказана похибка стосується лише неточності аналітичних, а не експериментальних показників, які для останніх часто досягають 20-30%.

Контрольні Tfs везикули одержували з еквімолярної (50/50 моль/моль) суміші SPC/Tween 80.

Приклади 159-160:

Композиція	
43,65мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (+95%=PC)
72,00мг	Tween 80
34,35мг	Кетопрофен
6,08мг	Гідроксид натрію
5,25мг	Бензиловий спирт
36,51мг	Етанол 96%
до1г	154мМ фосфат буфер, pH=7,4

Мета: Підтвердити новизну описаних в цьому розділі рецептур в цілому.

З цією метою здійснювали найбільш відповідні приклади, наведені у попередніх патентах (заявках), об'єднуючи всі потенційно релевантні описи з таких документів попереднього рівня техніки. Експериментальні способи вибирались відповідно, за винятком застосування більш сучасних аналітичних способів.

Одержання суспензії: З одної сторони, концентрація поверхнево-активної речовини Tween 80, яка виступає у якості мембранодестабілізуючого компонента, була застосована у межах, запропонованих у [прикладх 40-49 патенту США 6165500 (або еквівалентного EP 0475160 A1)]. Була вибрана еквімолярна суміш фосфатидилхоліну і Tween 80 через те, що адаптивність такої суміші, виражена у вигляді оберненої величини, пропорційної тестового опору бар'єра для такої суміші, наближається до нуля. З іншої сторони, частково іонізований кетопрофен, який зв'язується із ліпідними бішарами і робить такі мембрани більш гнучкими, застосовували як другий мембранодестабілізуючий компонент. Також застосування лікарського засобу окремо описувалось в [патентній публікації WO 98/17255] для двох інших NSAID: диклофенака і ібупрофена, напр. у практичних прикладах 8-17 і 18-25.

Таким чином, тестова композиція мембрани відповідає оптимальному співвідношенню SPC/КТ, запропонованому у Таблиці 6 для сумішей SPC/КТ/Tween 80 із підвищеним молярним співвідношенням

SPC/Tween 80. Ваговий відсоток кетопрофену відносно загальної ліпідної концентрації складав таким чином приблизно 3/1 і, тому, був подібний описаному у вказаних прикладах у [патентній публікації WO 98/17255] для диклофенаку, які передбачали молярні співвідношення від 4/1 до 1/4. Також відповідно до [патентної публікації WO 98/17255] використовували ізотонічний фосфатний буфер для суспендування одержаних змішаних ліпідних везикул.

Шляхом гідратації компонентів, змішаних у заданих пропорціях, одержували прозору жовтуватого кольору рідину. Це вказує на мицелярну суспензію і передбачає, що текстові змішані ліпідні агрегати є колоїдно нестабільними. Визначення середнього діаметра агрегатів у такій суспензії динамічним світлорозсіюванням підтвердило висновок (середній діаметр часток прибіл. 22нм, що є несумісним із існуванням везикул).

Розведення композиції відповідним буфером з 15% загального вмісту ліпідів до 10% загального вмісту ліпідів, та одержання в цілому тих же самих результатів лише підтвердило висновки. Ґрунтуючись на наявній інформації про розчинення фосфатидилхоліну сполукою Tween 80, навіть після зменшення відносної концентрації поверхнево-активної речовини у 2 рази, внаслідок чого одержували суміш SPC/Tween 80 2/1 моль/моль, завантажену прибіл. 30моляр.-% кетопрофену, одержували нестабільні агрегати.

Додавання Tween 80 у кількості, яка набагато менша досить низької відносної молярної концентрації, запропонованої у прикладі 158, дестабілізувало трикомпонентні ліпідні агрегати до границі розчинення, або дуже близько до цієї границі. Тому композиції, одержані на основі комбінації відповідних описів досліджень у [патентах WO 98/17255 і EP 0475160 A1] не відповідали критерію необхідної стабільності для агрегатів із збільшеними поверхнями і, відповідно, не були прототипами цієї заявки.

Порівняльні приклади 161-162:

Композиція	
66,71мг	Соевий фосфатидилхолін
11,00мг	Tween 80
22,21мг	Кетопрофен
0,00/66,71мг	Етанол (EtOH; для прикладів 16 і 17, відповідно)
11,56мг	NaOH (30%)
0,50мг	Метабісульфіт Na
1,00мг	Едетат динатрію (EDTA)
0,20мг	Бутилгідрокситолуол (BHT)
1,46мг	Метилпарабен
1,00мг	Ліналоол
5,25мг	Бензиловий спирт
до 1г	7,8ММ Фосфатний буфер, pH=7,2

Цілі: По-перше, перевірити підвищуючу мембранодестабілізацію і адаптивність агрегату дію етанолу, концентрація якого була у межах, зазначених у попередніх винаходах [див. патент США 6165500, або еквівалентний патент EP 0475160 A1]. Результати, представлені на таблиці 7, підтверджують, що адаптивність запропонованих у прототипах агрегатів є набагато гірша, ніж адаптивність запропонованих у цій заявці рецептур.

По-друге, дослідити вплив системних стабілізаторів (метабісульфіт Na; EDTA; BHT, бензиловий спирт) на основні характеристики агрегатів із збільшеними поверхнями. Результати підтвердили, що такі добавки неприйнятно не вплинули на основні системні параметри, які визначають здатність суспензії перетинати напівпроникні бар'єри, тобто тиск p^* і адаптивність агрегатів.

Одержання суспензії. Проміжну композицію везикул із загальною кількістю ліпідів 17,14%, яка не містила етанол і містила кетопрофен в тій же концентрації, що і у Прикладі 157, змішували із SPC у масовому еквіваленті етанолу. Це було зроблено таким чином, щоб повторити якнайбільш точніше приклади 8-17, наведені у [патентній публікації WO 98/17255]. Для того, щоб також виконати вимоги до фармацевтичних рецептур, у рецептуру додавали декілька стабілізуючих суспензію агентів (EDTA, BHT, метилпарабен, і бензиловий спирт). Визначення характеристик проводилось як у прикладах 147-150.

Таблиця 7

Результати досліджень проштовхуючого тиску і адаптивності агрегатів для прикладів 15 і 16

Рецептура	P^* [МПа]	P_{max} [10^{-8} кг/(м ² ·с·Па)]	Адаптивність a_a , [МПа ⁻¹]
Приклад 161 (без EtOH)	0,233±0,013*	216,5±7,4	4,292
Приклад 162 (з EtOH)	0,133±0,006*	254,3± 9,7	7,519

§ Вказана похибка стосується лише неточностей аналітичних даних, а не експериментальних.

Зокрема, було виявлено, що тиск, необхідний для проштовхування везикул через вузькі пори, p^* зменшується у присутності EtOH з 0,233МПа до 0,133МПа; що становить зменшення прибіл. на 40% і тому є близько границі незначущості (див. Таблицю 6 для порівняння). Це обумовлюється обмеженою роздільною здатністю дослідження, яка для p^* у досліджуваній ситуації становить 20-30%.

Мовою абсолютних величин, і роблячи порівняння можливого впливу Tween 80 на адаптивність агрегатів (порів. Таблиці 6 і 7), етанол у межах, описаних в [патенті США №6165500, EP 0475160 A1 і WO

98/17255], лише помірно підвищує адаптивність тестових агрегатів. Подібні висновки можна зробити порівнюючи [приклади 50-61 в патенті США 6165500 (або в еквівалентному EP 0475160 A1)].

Крім того, порівняння результатів експериментів 161, 162 і 157 підтверджує той факт, що тестові системні стабілізатори (метабісульфіт Na; EDTA; BHT, бензиловий спирт) негативно не впливають на бажану адаптивність агрегатів із збільшеними поверхнями, а також значно не змінюють тиск, необхідний для транспортування відповідної суспензії через нанопористий бар'єр.

Приклади 163-165:

Композиція	
75мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC),
25мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
Див. наступну таблицю	Tween 80 (моляр.-% відносно SPC)
до 1мл	Вода або 50мМ буфер (pH=7,2)

Мета: дослідити вплив іонної сили основного неорганічного електроліту на адаптивність змішаних амфіпатичних агрегатів, суспендованих у такому електроліті.

Одержання суспензії і визначення характеристик. Тестову суспензію одержували в цілому як у прикладах 147-150, за винятком того, що в деяких випадках буфер змінювали на воду, рівень pH якої був в цілому таким же самим. При зміні іонної сили (I) основного електролітного розчину із рівнем pH близько 7, розповсюдження кетопрофену і рівень іонізації в суспензії Transfersome® також змінюється. Це змінює - найбільш ймовірно зменшує - адаптивність агрегатів із збільшеними поверхнями, що повинно братись до уваги при виготовленні продуктів на основі вказаної рецептурної композиції. Експериментальні докази цього наведені у Таблиці 8.

Таблиця 8

Підігнані результати на основі формули (*) для співвідношення трансбар'єрного потоку/проштовхуючого тиску (проникність бар'єра), різних чотирьохкомпонентних суспензій, що містять КТ у якості лікарського засобу у різних буферних системах

Рецептура	P* [МПа]	P _{max} [10 ⁻¹¹ м Па ⁻¹ ·сек ⁻¹]	Адаптивність a _a , [МПа ⁻¹]
10моляр.-% Tween без буфера	0,49±0,02	212±8	2,041
10моляр.-% Tween, 50мМ буфер, I=117мМ	0,25±0,03	230±17	4,000
7,5моляр.-% Tween, 6,3% об./об. EtOH, без буфера	0,31±0,06	194±23	3,226
7,5моляр.-% Tween, 6,3% об./об. EtOH, 50мМ буфер, I=117мМ	0,13±0,01	248±11	7,692
Контрольна Tween Tfs в буфері	0,20±0,01	227±3	5,000

Приклади 166-167:

Композиція	
75,0мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC)
25мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
12,4мг	Tween 80
до 1мл	Буфер: pH=7,2 і pH=7,7

Одержання суспензії і визначення характеристик: див. попередні тестові партії.

Мета: дослідити вплив іонізації кетопрофену, яка вище за pKa(КТ) ~6,4 підвищується із рівнем pH, на адаптивність змішаних ліпідних везикул. Завантажених лікарським засобом.

Результати: Було підтверджено, що адаптивність звичайних рецептур, які містять три амфіпатичні компоненти, залежить від стану іонізації лише її здатного до титрування компоненту, кетопрофена. Детальні результати представлені на наступній Таблиці 9.

Таблиця 9

Підігнані результати, на основі рівняння (*), для нормалізованого за тиском трансбар'єрного потоку суспензій КТ-Tfs при різних рівнях pH

pH	P* [МПа]	P _{max} [10 ⁻¹¹ м Па ⁻¹ ·сек ⁻¹]	Адаптивність a _a , [МПа ⁻¹]
7,2	1,66±0,07	345±37	0,602
7,7	0,62±0,07	237±28	1,613
Контрольна Tfs	0,20±0,01	227±2,9	5,000

Приклади 168-169:

Композиція	
------------	--

100мг/мл	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC) у вигляді суспензії великих одношарових везикул
254мг/мл	Кетопрофен, натрій (КТ) у розчині Буфер: рН=7,2 і рН=7,7 Змішуванням під час експериментів одержували збільшене відносне співвідношення КТ в суспензії SPC агрегатів.

Мета: дослідити здатність кетопрофену розчиняти ліпідні бішарові мембрани.

Результати: Здатність кетопрофену розчиняти мембрани з соєвих фосфатидилхолінів (SPC) визначали шляхом вимірювання густини суспензії (10ваг.%) великих одношарових везикул під час послідовного додавання 1М розчину кетопрофену. У першій тестовій партії це проводилось у 50мМ фосфатного буферу при рівні рН=7,4, де більш, ніж 50% лікарського засобу було іонізовано, і більш, ніж 50% лікарського засобу було зв'язано із везикулами, але в основному у незарядженій формі, що значно не дестабілізувало ліпідні мембрани. Везикули SPC у цих умовах проведення дослідження не були розчинені до ступеню, який можна виміряти, не дивлячись на присутність деякої кількості іонізованого кетопрофену, але були частково дестабілізовані, як було продемонстровано у присутніх прикладах.

Другий експеримент проводили при рівні рН=11,6, і у таких умовах всі молекули кетопрофену були депротоновані і, тому, мали максимальну здатність до розчинення, тобто дестабілізації мембрани. Розчинення SPC мембран не спостерігалось при молярному співвідношенні лікарського засобу, кетопрофен/SPC, у бішарах везикул, яке було вище ~10,8/1 моль/моль. Асоціація SPC-кетопрофен таким чином забезпечила комплекси слабких зв'язків, які мали здатність до розчинення мембрани.

Приклади 170-174:

Композиція	
75,0мг	Фосфатидилхолін з соєвих бобів (SPC, застосований як насичений етанольний розчин), фактична кількість: 75мг - вміст Brij
25,0мг	Кетопрофен, натрій (КТ)
Див. наступну таблицю	Brij 98
до 1мл	Фосфатний буфер (рН=7,2)

Мета: демонстрація корисності іншої поверхнево-активної речовини, Brij, відмінної від Tween 80, для збільшення потоку через вузькі пори кетопрофен/SPC агрегатів із збільшеними поверхнями у суспензії.

Одержання суспензії в цілому проводилось так, як у прикладах 147-150.

Визначення потоку. Потік суспензії агрегатів із збільшеними поверхнями, які містили SPC, КТ і, у деяких випадках, Brij 98, вимірювали на тому ж пристрої, який використовували для визначення адаптивності агрегатів. Єдина різниця полягала в тому, що для визначення характеристик суспензії застосовували єдиний проштовхувачий тиск. Для порівняння підраховували співвідношення КТ-завантажених і пустих Brij Transfersomes® (=Контрольний потік).

Результати тестових партій, виміряних у присутності Brij 98, поліоксиетилен-олеїл-етеру із 20 ОЕ одиницями на полярній голові наведені у Таблиці 10.

Таблиця 10

Потік змішаних амфіпатичних суспензій через
20нм пори у напівпроникному бар'єрі,
проштовхуваний трансбар'єрним тиском 0,1МПа

Вміст Brij 98 [моляр. % SPC]	Потік [мг см ⁻² сек ⁻¹]	Контр. потік
0	<1	
2,5	10	>10
5,0	30	>30
7,5	29	>29

Приклади 175-178:

Рецептура В композиції КТ(Експ. 175):

Вагові-%	
2,857	Кетопрофен
7,143	Фосфатидилхолін
3,000	Гліцерин
2,087	Гідроксид натрію, 50% (FCC)
0,120	Фосфатний буфер
0,100	Ліналоол
0,100	Едетат динатрію EDTA
1,250	Карбомер 974
0,100	Карбомер 1342
1,000	Пропіленгліколь
0,200	Етилпарабен
0,525	Бензиловий спирт

0,020	Бутильований гідрокситолуол
81,499	Вода

Рецептура А композиції КТ (Експ. 176):

Вагові-%	
2,290	Кетопрофен
6,870	Соевий фосфатидилхолін (SPC)
0,850	Полісорбат (Tween 80)
3,651	Етанол 96%
0,930	NaOH (гідроксид натрію)
0,235	Фосфатний буфер
0,050	Метабісульфіт натрію
0,020	Бутилгідрокситолуол (BHT)
0,100	Едетат динатрію (EDTA)
0,250	Метил парагідроксibenзоат
0,525	Бензиловий спирт
0,100	Ліналоол
1,250	Карбомер (Carbopol 980)
3,00	Гліцерин
79,879	Вода

Комерційно доступний лікарський засіб для зовнішнього застосування "Gabrilen" (Експ. 177): композиція у формі гелю містить 25мг КТ/г, а також 96% етанол, 3-пропанол, 10% розчин аміаку і Карбомер в очищеній воді.

Комерційно доступний лікарський засіб для перорального застосування „Кетопрофен” від Ратіофарм (КТ Ratiopharm) (Експ. 178): відповідно до довідника лікаря ("Physicians' Desk Reference"), кожна покрита плівкою таблетка містить 50мг КТ та мікрокристалічну целюлозу, желатин, SiO₂, кукурудзяний крохмаль, тальк, кроскармелозу натрію, стеарат Mg, гіпромелозу, макрогол, гліцерин, фарбники Е 171 і Е 172.

Приготування рецептур А і В, які обидві містять везикули із збільшеними поверхнями, проводилось в цілому таким же способом, що і у прикладах 147-150. Комерційні компаратори придбали в місцевій аптеці і застосовували в готовому вигляді.

Методика: Тестових свиней пронумерували і вводили тваринам катетери в центральну вену. Місце нанесення на задній кінцівці кожної тварини голили електричною машинкою для гоління і мили теплою водою і милом. Потім відмічали місце нанесення розміром 10см×10см (=100см²).

У нульовий період забору зразка брали 2мл крові у кожної тестової тварини у покриту цитратом колбу для одержання плазми. Тварин анестезували на приблизно 60 хв. І відповідна доза тестового медикаменту наносилась на місце застосування свиням, або також давалась тваринам перорально. Наступні зразки плазми (0,5мл кожний) забирали у часові проміжки 0,5, 1, 2, 3, 5, 8 і 12 годин після застосування. Вони тримались замороженими до проведення аналізу.

Концентрацію кетопрофену визначали стандартними способами ВЕРХ, у випадку зразків м'язових тканин - після гомогенізації зразка.

Площу під кривою (ППК) вираховували шляхом об'єднання показників усіх часових проміжків.

Результати експериментів наведені у Таблицях 11 і Фіг.11. Не зважаючи на те, що окремі набори фармакокінетичних показників є скоріше розсіяними, що обумовлює стандартні відхилення, які порівнюються із середнім значенням через невеликий розмір групи, загальний аналіз даних дійсно свідчить про те, що рецептури із трьома амфіпатичними компонентами, є кращими у порівнянні з рецептурами з двох амфіпатичних компонентів для доставки NSAID (кетопрофену) глибоко під місцем застосування на шкірі. Чим більшою є виявлена глибина тканин, тим більшим є виявлені переваги (поверхневі м'язи=0-1,5см.; глибокі м'язи >1,5см.).

Таблиця 11а

Площа під кривою (ППК_{0-8год.} [нг×мг⁻¹×год.]), виміряна із різними КТ рецептурами на свинях

	Gabrilen® (n=4)	Рецептура В (n=7)	Рецептура А (n=7)	КТ Ratiopharm® (перорально), (n=3)
Поверхневі м'язові тканини	102	209	306	7
Глибокі м'язові тканини	53	147	301	9

Таблиця 11б

Концентрація кетопрофену (КТ) у поверхневих м'язових тканинах (нг/мг)

Час (год.)	Gabrilen® (n=4)	КТ-Tfs Рецепт. В (n=7)	КТ-Tfs Рецепт. А (n=7)	КТ-Ratiopharm (перорально) (n=3)
0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0

1	5,0 ±3,3	50,4 ± 48,6	55,5 ± 66,3	1,0 ±1,2
2	12,8 ±22,6	75,2 ± 83,8	36,3 ± 32,1	1,6 ±1,2
3	10,9 ±11,5	3,0 ± 3,2	25,7 ± 28,5	1,4 ±0,3
5	19,3 ±18,7	12,9 ±11,1	45,2 ± 72,9	0,7 ±0,2
8	3,8 ±3,8	19,6 ±17,9	22,0 ±17,9	0,2 ±0,1

Таблиця 11с

Концентрація кетопрофену (КТ) у глибоких м'язових тканинах (ng/мг)

Час (год.)	Gabrilen® (n=4)	КТ-Tfs Рецепт. В (n=7)	КТ-Tfs Рецепт. А (n=7)	КТ-Ratiopharm (перорально) (n=3)
0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,1	0,0±0,0
1	2,6±2,3	53,4±66,5	24,8±19,0	1,5±1,6
2	5,4±9,3	63,0±51,9	18,8±21,5	1,8±1,0
3	9,0±9,3	1,4±0,8	49,8±71,8	1,6±0,5
5	7,9±5,8	5,6±2,2	49,9±65,0	1,0±0,2
8	2,9±2,9	14,1±10,9	30,2±28,7	0,3±0,2

Приклади 179-180:

Композиції для кетопрофену в суспензії-носії (КТ-Tfs розч.):

Вагові-%	
3,435	Кетопрофен (КТ)
10,305-123-	Соевий фосфатидилхолін (SPC)
1,275	Полісорбат (Tween 80)
5,477	Етанол 96%
0,533	NaOH (гідроксид натрію)
0,235	Фосфатний буфер
0,050	Метабісульфіт натрію
0,020	Бутилгідрокситолуол (BHT)
0,100	Едетат динатрію (EDTA)
0,250	Метил парагідроксибензоат
0,525	Бензиловий спирт
0,100	Ліналоол
3,000	Гліцерин
74,695	Вода

Композиції для кетопрофену у гелі-носії (КТ-Tfs гель):

Як і в експерименті 179, за винятком того, що перші чотири композиції розводили у 1,5 рази і Карбомер (Carborol 980), забуферований до рівня pH=7,2, додавали до кінцевої концентрації 1,25ваг. %.

Мета: дослідити вплив в'язкості рецептури і присутності згущувача у якості модифікатора в'язкості на здатність агрегатів із збільшеними поверхнями, завантаженими NSAID, доставляти лікарський засіб (кетопрофен) глибоко під місцем застосування на шкірі.

Методика була та ж сама, що і у експериментах 175-178, за винятком того, що не включали пероральний компаратор. У кожну групу включали загалом 4 свині.

Площу під кривою (ППК) вираховували шляхом об'єднання усіх (фармакокінетичних) показників РК, виміряних у різних тканинах (плазма, не показана) і м'язах під місцем застосування на шкірі.

Результати, одержані для поверхневих (0-1,5см) і глибоких (>1,5см) м'язових тканин наведені у Таблицях 12 і передбачають відсутність негативного впливу згущувачів, які використовуються у КТ-Tfs гелі, для досягнення бажаної в'язкості суспензії при бл. 730мПа·с. В будь-якому випадку, присутність згущувача у тестовому гелі є бажаною.

Таблиця 12а

Площа під кривою (ППК_{0-8год.} [нг×мг⁻¹×год.]), виміряна на основі двох рецептур із кетопрофеном (КТ) на носіях на свинях

	КТ-Tfs гель 17мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 17мг (n=4)	КТ-Tfs гель 50мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 50мг (n=4)
Поверхневі м'язові тканини	147	44	278	186
Глибокі м'язові тканини	97	63	266	202

Таблиця 12b

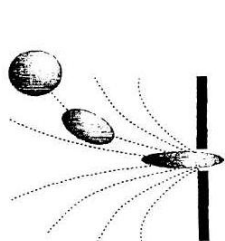
Концентрація КТ у Поверхневих м'язових тканинах (нг/мг)

Час(год)	КТ-Tfs гель 17мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 17мг (n=4)	КТ-Tfs гель 50мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 50мг (n=4)
0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,1	0,0±0,0
1	83,3±82,9	2,3±1,5	55,5±66,3	23,0±29,3
2	24,1±27,5	0,8±0,3	36,3±32,1	21,2±33,6
3	8,1±8,0	2,8±0,1	25,7±28,5	9,0±2,1
5	14,2±14,2	10,6±12,5	45,2±72,9	34,8±49,8
8	3,1±2,6	3,5±2,4	22,0±17,9	29,8±50,1

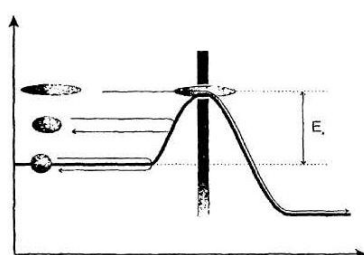
Таблиця 12с

Концентрація КТ у глибоких м'язових тканинах (нг/мг)

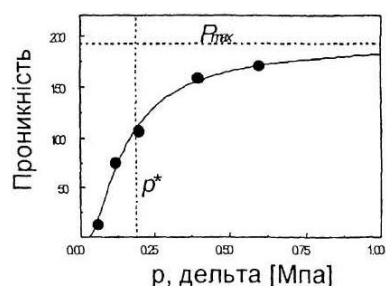
Час (год.)	КТ-Tfs гель 17мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 17мг (n=4)	КТ-Tfs гель 50мг (n=4)	КТ-Tfs розч. 50мг (n=4)
0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,1	0,0±0,0
1	36,0±49,1	14,7±1,5	24,8±19,0	24,5±44,7
2	19,4±23,5	0,8±0,3	18,8±21,5	4,5±4,0
3	2,4±2,6	9,2±3,1	49,8±71,8	25,4±43,0
5	13,5±8,8	9,3±12,5	49,9±65,0	46,6±85,6
8	2,4±1,4	6,4±2,4	30,2±28,7	15,6±23,4



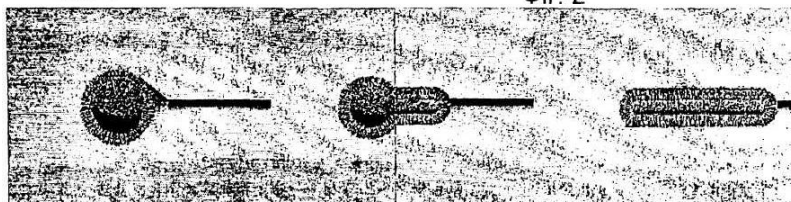
Фіг. 1



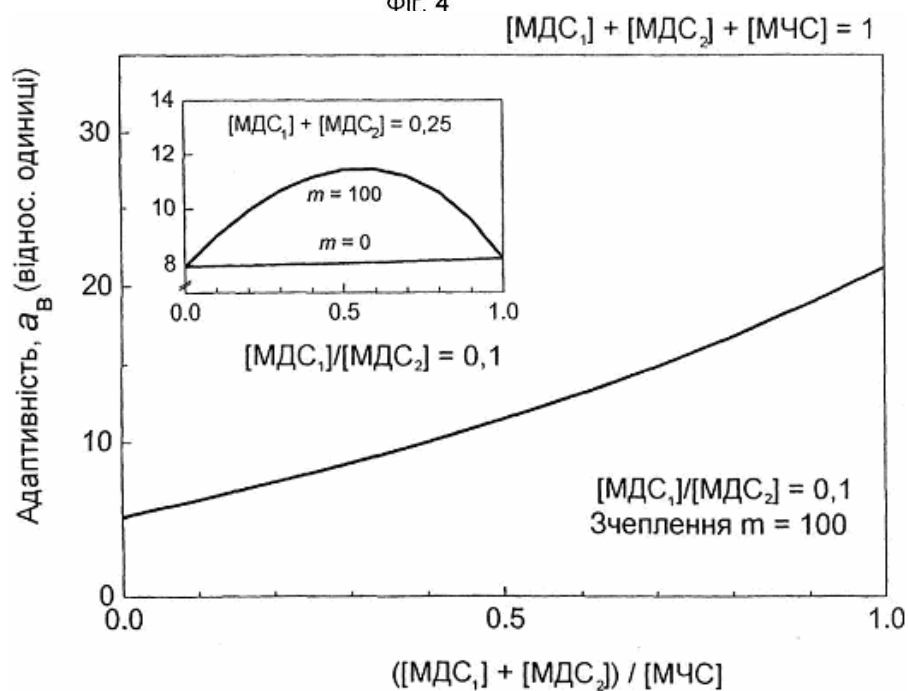
Фіг. 2



Фіг. 3

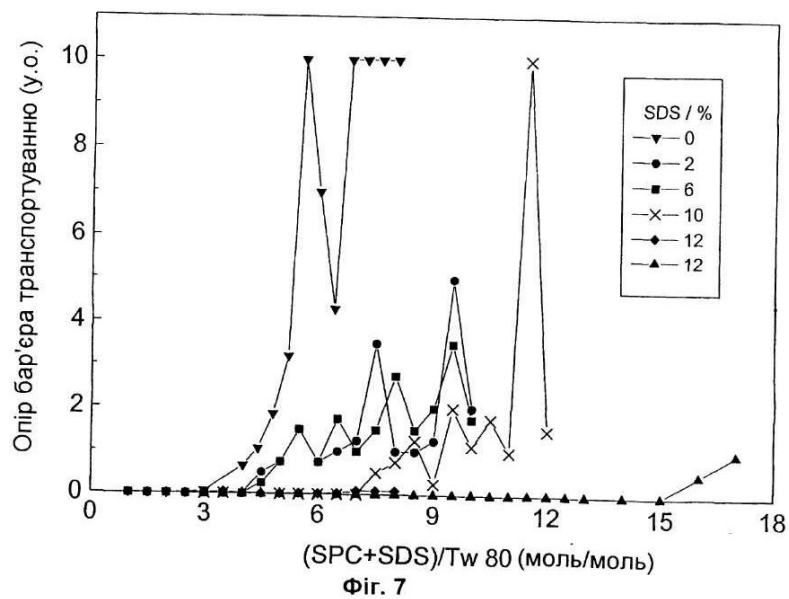


Фіг. 4

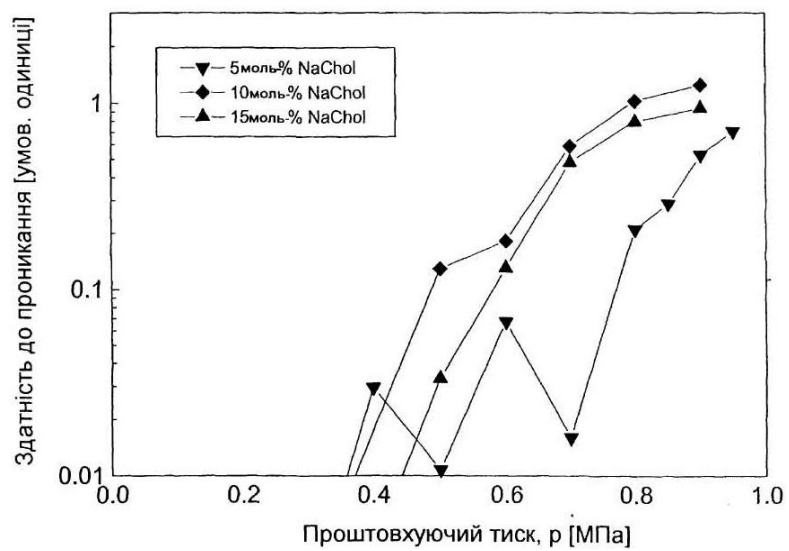


Фіг.5

Фиг. 6

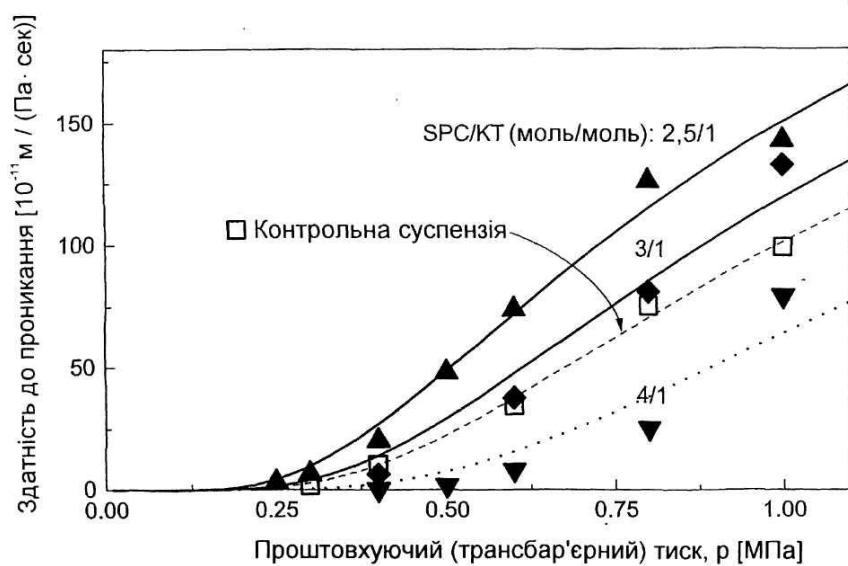


Фиг. 7

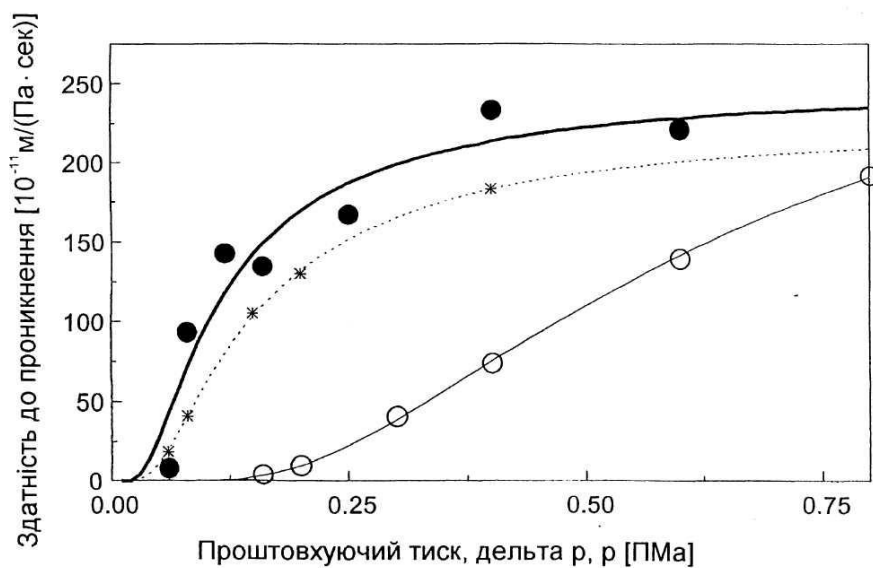




Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11

