



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119441** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

A61K 31/715 (2006.01)

C08L 5/00

C08B 37/18 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

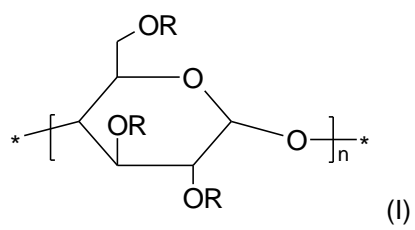
<p>(21) Номер заявки: а 2015 09813</p> <p>(22) Дата подання заявки: 31.03.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2019</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13162453.8</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 05.04.2013</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2015, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2019, Бюл.№ 12</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2014/056451, 31.03.2014</p>	<p>(72) Винахідник(и): Руссо Вінченцо (IT), Лібераті Еліза (IT), Тонджані Серена (IT)</p> <p>(73) Власник(и): АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., Viale Amelia, 70, I-00181 Roma, Italy (IT)</p> <p>(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/040335 A1 (DANISCO [DK]; O'CONNOR JAMES [US]; NICHOLS CHSRLES [US]; KNOBLOCK KENN), 20.04.2006 US 2012/190726 A1 (SLAGER JORAM [US]), 26.07.2012 US 7446101 B1 (MADHAVI DODDABELE L [US], et al.), 04.11.2008 PAL S. ET AL., "Synthesis, characterization and flocculation characteristics of cationic glycogen: A novel polymeric flocculant", COLLOIDS AND SURFACES. A, PHYSICACHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 289, no. 1-3, 15.10.2006, pages 193-199</p>
--	---

(54) ПОСИЛЮВАЧІ ВОДОРОЗЧИННОСТІ НА ОСНОВІ ГЛІКОГЕНУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується полімерів на основі глікогену та їх застосування для підвищення розчинності ліпофільних сполук у воді, комплексів вищезгаданих полімерів на основі глікогену з ліпофільними сполуками та їх застосування для введення ліпофільних сполук і фармацевтичних, нутрицевтичних та косметичних композицій, які включають вищезгадані комплекси.

UA 119441 C2



ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується посилюючих водорозчинність полімерів на основі глікогену, комплексів, які включають вищезгаданий полімер на основі глікогену та принаймні одну ліпофільну сполуку, та застосування вищезгаданих комплексів для введення ліпофільних сполук. Зокрема, даний винахід стосується похідних глікогену, які мають застосовуватись як посилювачі водорозчинності для ліпофільних сполук, таких, як, наприклад, ліпофільні медикаменти або ліпофільні вітаміни.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Велика кількість медикаментів та вітамінів є слабо або лише помірно розчинними у воді, тому прийнятні форми застосування, такі, як крапельні розчини або ін'єкційні розчини, приготують з застосуванням інших полярних домішок, таких, як, наприклад, пропіленгліколь. Якщо молекула медикаменту має основні або кислотні групи, існує додаткова можливість збільшення водорозчинності через утворення солі. Як правило, це призводить до зниження ефективності або погіршення хімічної стійкості. Через зсув балансу розподілу медикамент може проникати у ліпофільну мембрану лише повільно, що відповідає концентрації недисоційованої фракції, тоді як іонна фракція може піддаватися швидкому гідролітичному розщепленню.

Водорозчинність медикаменту є однією з найважливіших фізико-хімічних властивостей. Низька водорозчинність може потенційно обмежувати абсорбцію медикаменту зі шлунково-кишкового тракту, що призводить до недостатньої й мінливої біодоступності та токсичності для слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Крім того, на ранніх стадіях фармацевтичної розробки медикаменту слабка розчинність може створювати перешкоди для здійснення фармакологічних, токсикологічних та фармакокінетичних досліджень.

Біофармацевтична система класифікації або БСК розділяє медикаменти на чотири класи залежно від властивостей їх розчинності та проникності. Згідно з БСК, медикаменти, які мають низьку розчинність і високу проникність, належать до класу II, а медикаменти, які мають низьку розчинність і низьку проникність, належать до класу IV.

Прикладами класів медикаментів є: протиінфекційні (противірусні, протигрибкові, антибіотики та протипаразитарні засоби), протиревматичні, протиалергічні, протиракові, протизапальні, протигіпертонічні, протихолестеринемічні, протиепілептичні, анальгетичні, гіпоглікемічні, анорексигенні, протигіпертонічні, засоби проти ожиріння, гормони та синтетичні гормони.

Прикладами медикаментів II класу є, наприклад, аміодарон, аторвастатин, азитроміцин, карбамазепін, карведилол, цефексим, хлорпромазин, цизаприд, ципрофлоксацин, циклоспорин, даназол, дапсон, диклофенак, дифлунісал, дигоксин, еритроміцин, флурбіпрофен, гліпізид, глібурид, грізофульвін, ібупрофен, індинавір, індометацин, ітраконазол, кетоназол, лансопразол I, ловастатин, мебендазол, напроксен, нелфінавір, офлоксацин, оксапрозин, феназопіридин, фенітоїн, піроксикам, ралоксифен, репаглінід, ритонавір, саквінавір, сироліму, спіронолактон, такроліму, талінолол, тамоксифен, терфенадин і т. ін.

Прикладами медикаментів класу IV є, наприклад, амфотерицин В, хлорталідон, хлоротіазид, колістин, ципрофлоксацин, доцетаксел, фуросемід, гідрохлоротіазид, мебендазол, метотрексат, неоміцин, паклітаксел і т. ін.

Останнім часом понад 40 % нових хімічних об'єктів, розроблених у фармацевтичній промисловості є ліпофільними і не можуть дістатися до ринку через їх слабку водорозчинність. Таким чином, поліпшення розчинності медикаменту залишається одним з найбільш проблемних аспектів процесу розробки медикаментів, зокрема, для систем перорального доставлення ліків. Було розроблено різні підходи до подолання проблеми слабкої розчинності медикаменту. Серед таких підходів використання солюбілізаторів отримало широку увагу та застосування.

Каротиноїди застосовують у харчовій промисловості завдяки їх поживним та протиокиснювальним властивостям. Каротиноїди належать до категорії тетраерпеноїдів (тобто, вони містять 40 атомів вуглецю, складаючись з чотирьох ерпенових одиниць, кожна з яких містить 10 атомів вуглецю). За структурою каротиноїди набувають форми вуглеводневого ланцюга полієну, який іноді закінчується кільцями, і може мати або не мати додаткові приєднані атоми кисню.

β-каротин є каротиноїдом відносно високої молекулярної маси, який складається з восьми ізопренових одиниць, циклізованих на кожному кінці. Численні повідомлення вказують, що β-каротин має біологічні властивості, які забезпечують захист від серцево-судинних захворювань, артеріосклерозу, дегенеративних хвороб очей, а також патологій, пов'язаних з віком та раком. Цей вуглеводень має водорозчинність, явно нижчу за 1 мг/л. Пероральне введення кристалічного β-каротину не забезпечує ефективного рівня медикаменту у плазмі крові.

Іншими корисними каротиноїдами, які належать до каротинів класу (i), є α-каротин, γ-

каротин, δ-каротин, ε-каротин, лікопен, фітоєн, фітофлуєн та торулен. До каротиноїдів також належать (ii) ксантофіли, такі, як астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, діадіноксантин, діатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фукоксантин, лютеїн, неоксантин, родоксантин, рубіксантин, віолаксантин та зеаксантин; (iii) апокаротиноїди, такі, як абсцизова

кислота, апокаротенал, біксин, кроцетин, іонони, перидинін; (iv) вітамін А – ретиноїди, такі, як ретинал, ретиноева кислота та ретинол (вітамін А); та (v) ретиноїдні медикаменти, такі, як ацитретин, адапален, алітретиноїн, бексаротен, етретинат, фенретинід, ізотретиноїн, тазаротен та третиноїн. Іншими ліпофільними сполуками, структурно спорідненими з каротиноїдами, є вітаміни / поживні речовини, такі, як інші жиророзчинні вітаміни на зразок вітамінів Е, D та К.

На жаль, каротиноїди, а також ліпофільні сполуки, структурно споріднені з каротиноїдом, не можуть бути легко розчинені у кишковому соку і, таким чином, їх абсорбція організмом часто буває досить низьким.

Циклодекстрини широко застосовуються як фармацевтичні допоміжні речовини для підвищення розчинності слабозрозчинних у воді медикаментів через утворення комплексів включення. Циклодекстрини є циклічними олігосахаридами, які складаються з 6, 7 або 8 глюкопіранозних одиниць, зв'язаних α-1,4-зв'язком, з гідрофобними внутрішніми частинами, які зазвичай вказуються як α, β або γ циклодекстрини, відповідно. У водних розчинах циклодекстрини здатні утворювати комплекси включення з багатьма медикаментами шляхом захоплення молекули медикаменту або певних ліпофільних компонентів молекули у центральну порожнину. Під час утворення комплексів ковалентні зв'язки не утворюються і не розриваються, і молекули медикаментів у комплексі перебувають у швидкій рівновазі з вільними молекулами у розчині.

Циклодекстрини (наприклад, β-циклодекстрин) можуть застосовуватися спеціально для підвищення водорозчинності для парентеральної ін'єкції структурного аналога каротиноїду. Застосування циклодекстринів для підвищення абсорбції та біодоступності каротиноїдів обговорюється, наприклад, у Патентах США №№ 7,781,572 та 7,446,101, у яких розкриваються харчові добавки та м'які желатинові капсули, які включають комплекс циклодекстрину з каротиноїдами.

Незважаючи на попередні результати, відомі спеціалістам у даній галузі, тривають дослідження композицій та способів для підвищення абсорбції та біодоступності слабозрозчинних у воді медикаментів, каротиноїдів, а також ліпофільних сполук, структурно споріднених з каротиноїдами.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Заявник мав на меті розв'язання проблеми розробки нових посилювачів розчинності, які можуть бути застосовані для підвищення водорозчинності ліпофільних сполук, таких, як слабозрозчинні у воді медикаменти, каротиноїди та сполуки, структурно споріднені з ними, з метою поліпшення їх абсорбції у шлунково-кишковий тракт та їх біодоступності і для обробки водного розчину для пероральних або ін'єкційних композицій.

Несподівано Заявником було виявлено, що глікоген може бути модифікований для одержання нових полімерів на основі глікогену, які можуть застосовуватись як посилювачі водорозчинності для ліпофільних сполук.

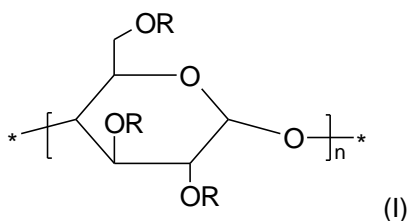
Заявником також несподівано було виявлено, що нові полімери на основі глікогену підвищують водорозчинність каротиноїдів на кілька порядків величини відносно водорозчинності каротиноїдів, які одержують з природним глікогеном або циклодекстринами промислового виробництва.

Перевагою є те, що вищезгадані нові полімери на основі глікогену характеризуються низькою цитотоксичністю.

Заявником було виявлено, що нові полімери на основі глікогену зберігають характеристики біологічної сумісності природного полімеру, від якого вони походять.

Заявником також було виявлено, що ці нові полімери на основі глікогену можуть утворювати комплекси з ліпофільними сполуками, які мають розміри та молекулярну масу в широкому діапазоні.

Таким чином, у першому аспекті даний винахід стосується нових полімерів на основі глікогену, зокрема, даний винахід стосується полімеру на основі глікогену, який включає принаймні одну повторювану одиницю, представлену такою формулою (I)



де

кожна з груп R, які можуть бути ідентичними або різними, є атомом водню, алкільною групою, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенільною групою, яка має від 2 до 12 атомів вуглецю, арилалкільною групою, яка має від 7 до 18 атомів вуглецю, або арилалкенільною групою, яка має від 8 до 18 атомів вуглецю, причому алкільний або алкенільний ланцюг вищезгаданих груп є необов'язково заміщеним гідроксильною групою і/або переривається атомом кисню, і арильний залишок вищезгаданих груп є необов'язково заміщеним атомом галогену, за умови, що принаймні одна з вищезгаданих груп R є відмінною від водню, і

n є цілим числом, яке є більшим або дорівнює 1.

У другому аспекті даний винахід стосується комплексу між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгадана ліпофільна сполука є слаботорозчинним у воді медикаментом, каротиноїдом або ліпофільною сполукою, структурно спорідненою з каротиноїдом.

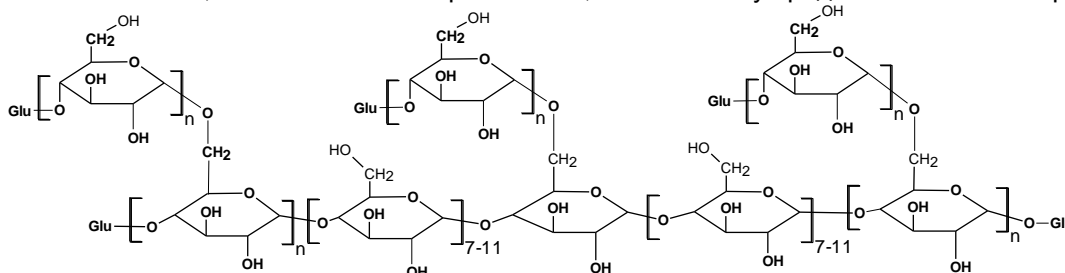
У третьому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою та принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

У четвертому аспекті даний винахід стосується нутрицевтичної композиції, яка включає комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою та принаймні один нутрицевтично прийнятний носій.

У п'ятому аспекті даний винахід стосується косметичної композиції, яка включає комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою та принаймні один косметично прийнятний носій.

детальний ОПИС ВИНАХОДУ

У представленому описі та супровідній формулі винаходу термін "глікоген" в цілому означає гомополімер глюкози, який характеризується молекулярною масою принаймні $2,7 \times 10^5$ дальтон і високим ступенем розгалуження, у якому мономери глюкози є зв'язаними α -(1,4)-зв'язками у лінійних ланцюгах, тоді як відгалуження є прищепленими за допомогою α -(1,6)-зв'язків, в цілому, але без обмеження, кожні 7-11 мономери глюкози, як показано у представленій нижче формулі:



З точки зору представленого опису та супровідної формули винаходу вираз "на основі глікогену" вказує на те, що полімер включає описану вище глікогенову структуру, в якій одна або кілька гідроксильних груп є дериватизованими для одержання полімеру згідно з даним винаходом.

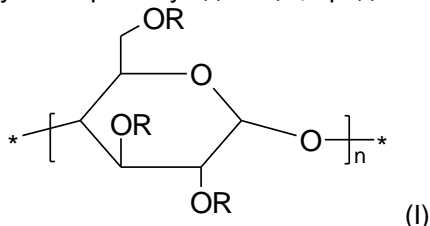
З точки зору даного опису термін "дериватизований" означає утворення етерної групи $-OR$, де R має значення, визначене у представленій нижче формулі (I).

З точки зору представленого опису та супровідної формули винаходу вираз "повторювана одиниця" означає мономер, який є присутнім принаймні один раз у полімері згідно з даним винаходом.

З точки зору представленого опису та супровідної формули винаходу, термін "комплекс" означає продукт, одержаний шляхом взаємодії полімеру на основі глікогену згідно з даним винаходом з принаймні однією ліпофільною сполукою через нековалентні взаємодії (наприклад гідрофобну, π , електростатичну, іонну або ван-дер-ваальсову взаємодію, водневий зв'язок і т. ін.).

Зокрема, даний винахід стосується полімеру на основі глікогену, який включає принаймні

одну повторювану одиницю, представлену такою формулою (I)



(I)

де

кожна з груп R, які можуть бути ідентичними або різними, є атомом водню, алкільною групою, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенільною групою, яка має від 2 до 12 атомів вуглецю, арилалкільною групою, яка має від 7 до 18 атомів вуглецю, або арилалкенільною групою, яка має від 8 до 18 атомів вуглецю, причому алкільний або алкенільний ланцюг вищезгаданих груп є необов'язково заміщеним гідроксильною групою і/або переривається атомом кисню, і арильний залишок вищезгаданих груп є необов'язково заміщеним атомом галогену, за умови, що принаймні одна з вищезгаданих груп R є відмінною від водню, і n є цілим числом, яке є більшим або дорівнює 1.

Алкільною групою, представленою R, в оптимальному варіанті є алкільна група, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті – від 2 до 9 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті – від 2 до 8 атомів вуглецю, у найкращому варіанті – від 4 до 8 атомів вуглецю.

Алкенільною групою, представленою R, в оптимальному варіанті є алкенільна група, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті – від 2 до 8 атомів вуглецю, у найкращому варіанті – від 4 до 8 атомів вуглецю.

Арилалкільною групою, представленою R, в оптимальному варіанті є арилалкільна група, яка має від 8 до 16 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті – від 8 до 14 атомів вуглецю, у найкращому варіанті – від 10 до 14 атомів вуглецю.

Арилалкенільною групою, представленою R, в оптимальному варіанті є арилалкенільна група, яка має від 8 до 16 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті – від 8 до 14 атомів вуглецю, у найкращому варіанті – від 10 до 14 атомів вуглецю.

В оптимальному варіанті кожна з груп R, які можуть бути ідентичними або різними, є атомом водню; алкільною групою, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, або арилалкільною групою, яка має від 8 до 16 атомів вуглецю.

У ще кращому варіанті кожна з груп R, які можуть бути ідентичними або різними, є атомом водню; алкільною групою, яка має від 2 до 9 атомів вуглецю, або арилалкільною групою, яка має від 8 до 14 атомів вуглецю.

У ще кращому варіанті кожна з груп R, які можуть бути ідентичними або різними, є атомом водню; алкільною групою, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю, або арилалкільною групою, яка має від 10 до 14 атомів вуглецю.

Прикладами придатних алкільних груп, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю, можуть бути метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, втор-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил, n-гексил, втор-гексил, неогексил, n-гептил, ізогептил, втор-гептил, n-октил, ізооктил, n-ноніл, ізононіл, n-децил, ізодецил, n-ундецил, n-доддецил і т. ін.

В оптимальному варіанті втілення алкільна група, представлена R, має менше, ніж 6 атомів вуглецю, як, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, n-пентил, втор-пентил, 3-пентил, ізопентил, неопентил.

Прикладами придатних алкенільних груп, які мають від 2 до 12 атомів вуглецю, можуть бути етеніл, пропеніл, n-бутеніл, ізобутеніл, n-пентеніл, n-гексеніл, n-деценіл і т. ін.

Прикладами придатних арилалкільних груп, які мають від 7 до 18 атомів вуглецю, є бензил, фенілетил, фенілпропіл, фенілізопропіл, феніл-n-бутил, фенілізобутил, феніл-втор-бутил, феніл-трет-бутил, феніл-n-пентил, феніл-втор-пентил, феніл-3-пентил, фенілізопентил, фенілнеопентил, феніл-n-гексил, феніл-втор-гексил, феніл-неогексил, феніл-n-гептил, феніл-ізогептил, феніл-втор-гептил, феніл-n-октил, феніл-ізооктил, феніл-n-ноніл, феніл-ізононіл, феніл-n-децил, феніл-ізодецил, феніл-n-ундецил, феніл-n-доддецил і т. ін.

Прикладами придатних арилалкенільних груп, які мають від 8 до 18 атомів вуглецю, можуть бути фенілетеніл, фенілпропеніл, феніл-n-бутеніл, фенілізобутеніл, феніл-n-пентеніл, феніл-n-гексеніл, феніл-n-деценіл і т. ін.

Згідно з одним варіантом втілення даного винаходу, один або кілька атомів водню алкільного або алкенільного ланцюга вищеповисаних груп можуть бути заміщені гідроксильною групою або алкоксигрупою.

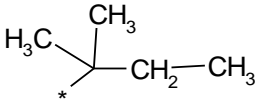
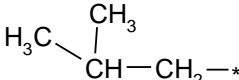
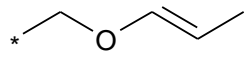
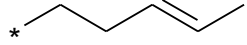
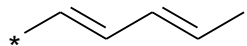
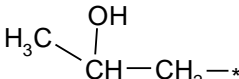
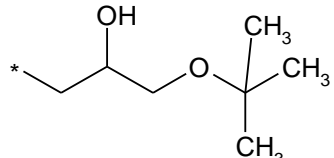
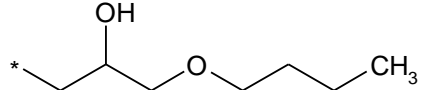
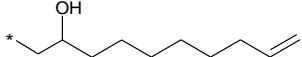
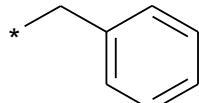
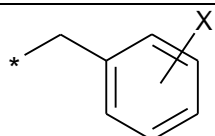
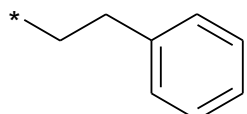
Згідно з іншим варіантом втілення даного винаходу, один або кілька атомів вуглецю

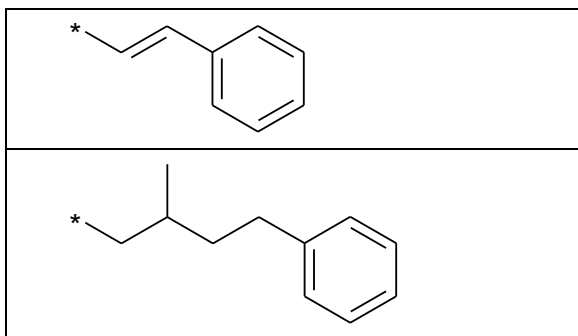
алкільного або алкенільного ланцюга вищеописаних груп можуть бути замінені на атом кисню.

Згідно з іншим варіантом втілення даного винаходу, один або кілька атомів водню арильного залишку вищеописаних груп може бути замінений атомом галогену, таким, як атом хлору, атом фтору або атом йоду.

5 Приклади придатних груп R представлено нижче у Таблиці А.

Таблиця А

$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$


$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$



$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$
$^*\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$






X=Cl, Br, або I




Символ * означає зв'язок з киснем глікогену, як показано у формулі (I)

Глікоген, який застосовують для одержання полімерів на основі глікогену згідно з даним винаходом, має молекулярну масу від приблизно $2,7 \times 10^5$ до приблизно $3,5 \times 10^6$ дальтон.

5 Полімери на основі глікогену згідно з даним винаходом мають молекулярну масу, по суті подібну або вищу за молекулярну масу початкового глікогену, через заміщення частини атомів водню гідроксильної групи залишків глюкози групою R, як визначено авторами.

Полімери на основі глікогену згідно з даним винаходом мають однаковий структурний остов початкового глікогену.

10 Глікоген, який застосовують для одержання полімерів на основі глікогену згідно з даним винаходом, може бути одержаний згідно з одним зі способів, відомих спеціалістам у даній галузі.

В оптимальному варіанті глікоген одержують, як описано у міжнародній патентній заявці WO 94/03502.

15 В оптимальному варіанті вищезгаданий глікоген одержують з видів *Mytilus edulis* та *Mytilus galloprovincialis*.

Іншими джерелами глікогену, які можуть використовуватися з точки зору даного винаходу, можуть бути молюски, такі, як устриці та *Crepidula fornicata*, та багаті на глікоген органи хребетних тварин, такі, як печінка та м'язи.

20 В оптимальному варіанті вищезгаданий глікоген практично не містить сполук, які містять азот та відновні цукри. Вжитий у даному описі та супровідній формулі винаходу вираз "практично не містить сполук, які містять азот та відновні цукри" означає, що вміст азоту є меншим за 60 ppm, згідно з вимірюванням з застосуванням способу К'ельдаля, а вміст відновних цукрів є меншим за 0,25 %, згідно з вимірюванням з застосуванням способу F.D. Snell and Snell ("Colorimetric Methods of Analysis", New York, 1954, vol. III, p. 204).

25 В оптимальному варіанті глікоген, який застосовують згідно з даним винаходом, також характеризується вмістом вуглецю від приблизно 44 % до приблизно 45 %, молекулярною масою приблизно $(2,5 \pm 0,1) \times 10^6$ дальтон згідно з вимірюванням шляхом застосування віскозиметричного способу та оптичним обертанням $(\alpha)_D^{20} 197 \pm 2,0$ ($c=1$, у воді).

30 У ще кращому варіанті глікогеном, який застосовують згідно з даним винаходом, є глікоген PolglumytTM, який виробляється компанією Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

35 Спеціалістові у даній галузі стане легко зрозуміло, що даний винахід не є спрямованим на нові класи сполук з терапевтичною ефективністю як такою. Натомість даний винахід стосується застосування полімеру на основі глікогену, як було описано раніше стосовно утворення комплексу з принаймні однією ліпофільною сполукою.

У другому аспекті даний винахід стосується комплексу між полімером на основі глікогену та ліпофільною сполукою, в якому вищезгаданий полімер на основі глікогену включає принаймні один повторювану одиницю (I), як було описано раніше.

40 Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгадана ліпофільна сполука є слаботорозчинним у воді медикаментом, каротиноїдом або ліпофільною сполукою, структурно спорідненою з каротиноїдом.

45 В оптимальному варіанті вищезгаданий слаботорозчинний у воді медикамент є вибраним з групи, до якої належать медикаменти (i) класу II за БСК та (ii) класу IV за БСК. Згідно з принципами Біофармацевтичної системи класифікації (БСК), лікарську речовину вважають слаботорозчинною і відносять до класу БСК II або IV, коли найвища доза не є розчинною у меншій за 250 мл кількості води у діапазоні рН від 1 до 7,5.

В оптимальному варіанті прийнятними слаботорозчинними у воді медикаментами, які належать до класу II за БСК, є аміодарон, аторвастатин, азитроміцин, карбамазепін, карведилол,

целекоксиб, хлорпромазин, цизаприд, ципрофлоксацин, циклоспорин, даназол, дапсон, диклофенак, дифлунісал, дигоксин, еритроміцин, флурбіпрофен, гліпізид, глібурид, грізеофульвін, ібупрофен, індинавір, індометацин, ітраконазол, кетоконазол, лансопразол I, ловастатин, мебендазол, напроксен, нелфінавір, офлоксацин, оксапрозин, феназопіридин, фенітоїн, піроксикам, ралоксифен, репаглінід, ритонавір, саквінавір, сиролімум, спіронолактон, такролімум, талінолол, тамоксифен, терфенадин і т. ін.

В оптимальному варіанті прийнятними слаботорозчинними у воді медикаментами, які належать до класу IV за БСК, є амфотерицин В, хлорталідон, хлоротіазид, колістин, ципрофлоксацин, доцетаксел, фуросемід, гідрохлоротіазид, мебендазол, метотрексат, неоміцин, паклітаксел і т. ін.

В оптимальному варіанті вищезгаданий каротиноїд або ліпофільна сполука, структурно споріднені з каротиноїдом є вибраними з групи, до якої належать (i) каротини, (ii) ксантофіли, (iii) арокаротиноїди, (iv) вітамін А – ретиноїди, (v) ретиноїдні медикаменти та (vi) інші ліпофільні вітаміни / поживні речовини.

В оптимальному варіанті придатні каротиноїди, які належать до класу (i) каротинів, є α -каротин, β -каротин, γ -каротин, δ -каротин, ϵ -каротин, лікопен, фітоєн, фітофлуєн та торулен.

До каротиноїдів також належать (ii) ксантофіли, такі, як антраксантин, астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, діадиноксантин, діатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фукоксантин, лютеїн, неоксантин, родоксантин, рубіксантин, віолаксантин та зеаксантин; (iii) арокаротиноїди, такі, як абсцизова кислота, апокаротенал, біксин, кроцетин, іонони, перидинін; (iv) вітамін А – ретиноїди, такі, як ретинал, ретиноева кислота та ретинол (вітамін А); та (v) ретиноїдні медикаменти, такі, як ацитретин, адапален, алітретиноїн, бексаротен, етретинат, фенретинід, ізотретиноїн, тазаротен та третиноїн.

Іншими ліпофільними сполуками, структурно спорідненими з каротиноїдами є (vi) вітаміни / поживні речовини, такі, як інші жиророзчинні вітаміни на зразок вітамінів Е, D та К.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгаданий комплекс включає кількість вищезгаданої ліпофільної сполуки від 0,1 % до 90 % за масою відносно маси вищезгаданого полімеру на основі глікогену.

В оптимальному варіанті вищезгаданий комплекс включає кількість вищезгаданої ліпофільної сполуки від 0,5 % до 70 % за масою відносно маси вищезгаданого полімеру на основі глікогену.

У ще кращому варіанті вищезгаданий комплекс включає кількість вищезгаданої ліпофільної сполуки від 1 % до 50 % за масою відносно маси вищезгаданого полімеру на основі глікогену.

Вигідним є те, що комплекс між полімером на основі глікогену та ліпофільною сполукою може бути рецептований як фармацевтична композиція.

У третьому аспекті даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає комплекс між полімером на основі глікогену та ліпофільною сполукою та принаймні один фармацевтично прийнятний носій, причому вищезгаданий полімер на основі глікогену включає принаймні одну повторювану одиницю, представлену формулою (I), яку було описано вище.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгадана ліпофільна сполука є слаботорозчинним у воді медикаментом, каротиноїдом або ліпофільною сполукою, структурно спорідненою з каротиноїдом.

В оптимальному варіанті вищезгаданий слаботорозчинний у воді медикамент є вибраним з групи, до якої належать медикаменти (i) класу II за БСК та (ii) класу IV за БСК, як описано вище.

В оптимальному варіанті вищезгаданий каротиноїд або ліпофільна сполука, структурно споріднена з каротиноїдом є вибраними з групи, до якої належать (i) каротини, (ii) ксантофіли, (iii) арокаротиноїди, (iv) вітамін А – ретиноїди, (v) ретиноїдні медикаменти та (vi) інші ліпофільні вітаміни/поживні речовини, як описано вище.

Термін "носій" означає будь-який агент, відомий спеціалістам у даній галузі, який є прийнятним для виготовлення фармацевтичної форми.

Прикладами носіїв, які є придатними згідно з даним винаходом, є: консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, солі, які регулюють осмотичний тиск, емульгатори, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і т. ін.

Вищезгадана фармацевтична композиція може бути виготовлена в одиничній лікарській формі згідно зі способами, відомими спеціалістам у даній галузі.

В оптимальному варіанті вищезгадана фармацевтична композиція призначається для ін'єкційного застосування, наприклад, у формі водного розчину, суспензії або емульсії, або може бути у формі порошку для відновлення вологовмісту для приготування водного розчину, суспензії або емульсії для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, кризьшкірного або внутрішньочеревинного введення.

В альтернативному варіанті вищезгадана фармацевтична композиція може бути, наприклад, у формі таблетки, капсули, вкритих таблеток, гранул, розчинів та сиропів для перорального введення; лікарських пластирів, розчинів, паст, кремів або помад для крізьшкірного введення; супозиторіїв для ректального введення; стерильного розчину для аерозольного введення; для негайного та пролонгованого вивільнення.

У четвертому аспекті даний винахід стосується нутрицевтичної композиції, яка включає комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою та принаймні один нутрицевтично прийнятний носій.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгадана ліпофільна сполука є каротиноїдом або ліпофільною сполукою, структурно спорідненою з каротиноїдом, як описано вище.

Нутрицевтичні композиції (наприклад, харчові продукти або природні харчові добавки, які є призначеними для споживання людиною і вважаються такими, що мають сприятливий вплив на здоров'я людини) зазвичай застосовуються завдяки їх профілактичним та лікувальним властивостям.

Такі нутрицевтичні композиції можуть включати єдиний елемент або, в альтернативному варіанті, можуть включати складні комбінації речовин, які в результаті утворюють нутрицевтичну композицію, яка забезпечує конкретні переваги.

Нутрицевтичні композиції можуть бути у формі готового продукту харчування, харчової добавки, поживного розчину для шлунково-кишкового введення, наприклад, для ентерального харчування з введенням через назогастральний та назоентеральний зонд, поживного розчину парентерального введення або продукту харчування або добавки для діабетиків.

Нутрицевтично прийнятними носіями, які мають використовуватись у нутрицевтичних композиціях згідно з даним винаходом, можуть поліпшувати їх зовнішній вигляд, органолептичні властивості та зберігання, і до них належать, наприклад, барвники, консерванти, антиоксиданти, регулятори кислотності, загусники, стабілізатори, емульгатори, посилювачі смаку, ароматизатори, зволожувачі та підсолоджувачі.

У п'ятому аспекті даний винахід стосується косметичної композиції, яка включає комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено вище, та ліпофільною сполукою та принаймні один косметично прийнятний носій.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, вищезгадана ліпофільна сполука є каротиноїдом або ліпофільною сполукою, структурно спорідненою з каротиноїдом, як описано вище.

Косметична композиція згідно з цим винаходом включає рідкі або напіврідкі тверді композиції.

Рідкі композиції для косметичного застосування згідно з цим винаходом включають розчини, емульсії, мікроемульсії, лосьйони, піни, молоко, олії, релаксанти або суспензії, які мають в'язкість у широкому діапазоні.

Рідкі композиції можуть бути, наприклад, водними розчинами, водно-спиртовими розчинами, розчинами в олії, емульсіями, які одержують шляхом диспергування олійної фази у водній фазі (олія у воді) або навпаки, водної фази в олійній фазі (вода в олії), та суспензіями, які одержують шляхом диспергування диспергованої фази, яка включає тверді частинки у дисперсійному середовищі, яке в цілому являє собою водну або олійну рідину, яка має конкретну в'язкість.

Напівтверді композиції для косметичного застосування згідно з цим винаходом включають креми, гелі, мазі, пасти, крем-гелі, олівці та воски.

Композиції для косметичного застосування згідно з цим винаходом можуть включати різні косметично прийнятні домішки або носії, які можуть застосовуватися для виготовлення косметичних продуктів і є відомими спеціалістам у даній галузі, такі, як, наприклад, емульгатори, гідратуючі агенти, розчинники, пом'якшувачі, стабілізатори, засоби регулювання в'язкості, консерванти, мастила, засоби секвестрації або хелатоутворення, наповнювачі, ароматизатори, віддушки, поглиначі, барвники та засоби забезпечення непрозорості, антиоксиданти, рослинні екстракти та олії, вітаміни, піноутворювачі, етерні олії, кератин-активні речовини та амінокислоти.

Представлені нижче приклади призначаються для пояснення даного винаходу, але жодним чином не обмежують його обсягу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Одержання полімерів на основі глікогену, які включають одиницю (I)

Глікоген Polglumyt® (5 г; 30,86 ммоль глюкози) висушували у вакуумі при 60 °C протягом кількох днів для видалення фізично адсорбованої води. Після охолодження до кімнатної температури в атмосфері азоту полімер розчиняли у сухому диметилсульфоксиді (100 мл) у двогорлій колбі з круглим дном, оснащений магнітною мішалкою та дефлегматором.

Після цього додавали гідроксид натрію (NaH) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали реагент (R-X) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом доби. Кількість гідроксиду натрію та реагентів R-X, виражену у мілімолях, показано у Таблиці 1.

- 5 Наступного дня додавали 300 мл етанолу і суміш центрифугували. Осад збирали і двічі промивали 100 мл етанолу, центрифугували і одержували твердий продукт. Одержану тверду речовину розчиняли у воді (150 мл) і наприкінці піддавали діалізові у пробірках з гідратцелюлозою (граничне значення 15 000) на дистильованій воді до встановлення незмінної провідності (дорівнює до приблизно 2-3 мкСм). Одержаний розчин фільтрували крізь фільтр 10 0,45 мкм, концентрували у вакуумі і, нарешті, висушували заморожуванням. Показники виходу синтезу порівнюються у Таблиці 1.

Таблиця 1

Полімер	Код AP	ммоль NaH	Реагент (RX)	ммоль RX	Вихід, %
1	AP104	46,30	1-хлорогексан	3,09	75
2	AP105	61,73	1-хлорогексан	6,17	75
3	AP106	84,50	1-хлорогексан	10,80	80
4	AP107	105,73	1-хлорогексан	15,43	65
5	AP110	105,73	1-хлорогексан	30,86	70
6	AP111	123,46	1-хлорогексан	46,29	75
7	AP112	46,29	Бензилбромід	3,09	75
8	AP113	61,73	Бензилбромід	6,17	65

- 15 Глікоген Polglumyt® (5 г; 30,86 ммоль глюкози) розчиняли у 31 мл 1N NaOH у двогорлій колбі з круглим дном, оснащій магнітною мішалкою та дефлегматором. Відразу після завершення розчинення суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 2 годин.

Потім додавали реагент (R-X) і суміш перемішували при 70 °C протягом доби. Кількість реагента R-X, виражену у мілімолях реагента, показано у Таблиці 2.

- 20 Наступного дня нагрівання припиняли і суміші давали охолонути до кімнатної температури. Необроблений продукт реакції після цього повільно виливали у 200 мл ацетону. Відразу після завершення додавання одержану суспензію перемішували протягом приблизно 30 хвилин. Після припинення перемішування суміш залишали для осадження до відокремлення надосадової рідини і осад збирали.

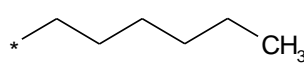
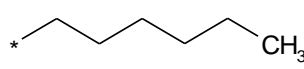
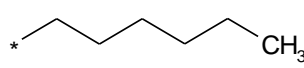
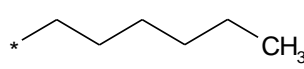
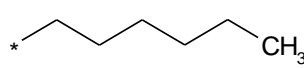
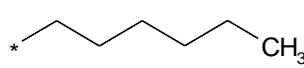
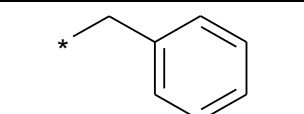
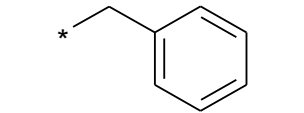
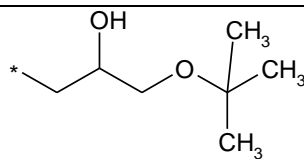
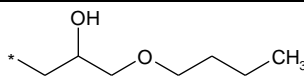
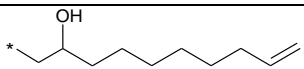
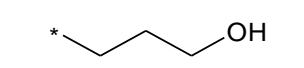
- 25 Надосадову рідину зливали і утворений осад двічі промивали ацетоном (100 мл). Одержану таким чином тверду речовину відфільтровували, розчиняли у 200 мл дистильованої води, доводили до нейтрального pH розчином 1N HCl і наприкінці піддавали діалізові у пробірках з гідратцелюлозою (граничне значення 15 000) на дистильованій воді до встановлення незмінної провідності (дорівнює до приблизно 2-3 мкСм). Одержаний розчин фільтрували крізь фільтр 30 0,45 мкм, концентрували у вакуумі і, нарешті, висушували заморожуванням. Показники виходу синтезу порівнюються у Таблиці 2.

Таблиця 2

Полімер	Код AP	Реагент (RX)	ммоль (RX)	Вихід, %
9	AP2	Трет-бутилгліцидиловий етер	30,86	70
10	AP4	Бутилгліцидиловий етер	30,86	75
11	AP15	1,2-епокси-9-децен	30,86	75
12	AP22	3-хлоро-1-пропанол	30,86	70

Нижче у Таблиці 3 представлено дані ¹H-ЯМР (D₂O) або ІЧ-датчиків для сполук з 1 по 12, які було синтезовано вище.

Таблиця 3

Полімер	Код АР	R	Дані ^1H -ЯМР (D_2O) або ІЧ-датчиків
1	AP104		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,22 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,64 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,90 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
2	AP105		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,17 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,59 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,86 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
3	AP106		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,22 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,64 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,91 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
4	AP107		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,22 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,64 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,91 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
5	AP110		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,21 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,64 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,91 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
6	AP111		^1H -ЯМР: δ ppm: 1,21 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,63 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,91 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) 3,65-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
7	AP112		^1H -ЯМР: δ ppm: 3,6-4,5 (мультиплет), 4,90-6,05 (мультиплет Н аномерний), 7,76 (Н ароматичний)
8	AP113		^1H -ЯМР: δ ppm: 3,6-4,5 (мультиплет), 4,90-6,05 (мультиплет Н аномерний), 7,75 (Н ароматичний)
9	AP2		^1H -ЯМР: δ ppm 1,26 (CH_3), 3,35-4,1 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
10	AP4		^1H -ЯМР: δ ppm 0,91 (CH_3), 1,41 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,59 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) 3,25-4,5 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет Н аномерний)
11	AP15		^1H -ЯМР: δ ppm 1,0-2,6 (мультиплет), 3,45-4,65 (мультиплет), 5,05-6,25 (мультиплет)
12	AP22		^1H -ЯМР: δ ppm 1,84 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,25-4,25 (мультиплет), 5,25-5,80 (мультиплет Н аномерний)

Приклад 2

Оцінка підвищення розчинності

5 Приготовляли дванадцять водних розчинів, які містили 5 мг/мл кожної сполуки, синтезованої у прикладі 1. Суспензії залишали перемішуватися протягом 24 годин. Одержували розчини з А по N.

Подібним чином przygotowляли чотири водні розчини, які містили 5 мг/мл сполуки з представленої нижче таблиці 4. Суспензії залишали перемішуватися протягом 24 годин.

Одержували розчини з О по R.

Таблиця 4

Сполука	Назва
	Природний глікоген (Polglumyt [®])
14	γ-циклодекстрин (CAVAMAX W8)
15	β-циклодекстрин (CAVAMAX W7)
16	HP-β-циклодекстрин (CAVASOL W7 HP)

Надлишкову кількість β-каротину (5 мг/мл) додавали до 1 мл кожного розчину з А по R. Суспензію змішували за допомогою лабораторного струшувача при кімнатній температурі протягом 24 годин. Концентрацію (мг/мл) солюбілізованого β-каротину визначали шляхом HPLC-аналізу. Зразок підготовляли до хроматографічного аналізу шляхом фільтрування крізь 0,45 мкм МСЕ-фільтр.

Хроматографічна система (Waters) складалася з модуля доставлення розчинника (модель Alliance e2695), УФ-спектрометричного детектора зі змінною довжиною хвиль (модель 2489) та системи контролю та отримання хроматографічних даних (Empower). Застосовували колонку X-Bridge[™] Shield RP18 (4,6 × 150 мм). Розробляли прийнятний спосіб аналізу шляхом HPLC для визначення кількості медикаменту в розчині.

Елюювання виконували ізокротично з ацетонітрилом / метиленхлоридом у масовому співвідношенні 89:11 при швидкості потоку 1,5 мл/хв. Оптичну густину спостерігали при 450 нм, і об'єм введення складав 5 мкл. У цих хроматографічних умовах β-каротин елюювали протягом приблизно 5,5 хвилин.

Для градувальної кривої приготували стандартні розчини β-каротину шляхом розведення диметилсульфоксидом вихідного розчину, приготовленого таким чином: 1,145 мг β-каротину солюбілізували у 550 мкл метиленхлориду і додавали до 18,32 мл диметилсульфоксиду (кінцева концентрація β-каротину становила 0,0607 мг/мл). Вихідний розчин розводили диметилсульфоксидом для одержання стандартних розчинів зі зменшеною концентрацією, доки концентрація β-каротин не становила $9,5 \cdot 10^{-4}$ мг/мл. Градувальну криву будували, використовуючи залежність площі піка аналіту від концентрації стандартних розчинів, які піддавали хроматографії за однакових умов для зразків.

Здійснювали відповідне розведення кожного зразка диметилсульфоксидом, таким чином, щоб кінцева концентрація β-каротину була у межах лінійної частини стандартної кривої, перед подачею на HPLC-колонку.

Кількість β-каротину у мг/мл розраховували шляхом включення площі піка аналіту до емпіричного рівняння градувальної кривої та множення результату на коефіцієнт розведення.

Водорозчинність (мг/мл) β-каротину у присутності сполук згідно з даним винаходом (зразки з 1 по 12) і у присутності природного глікогену (зразок 13) або циклодекстринів (зразки з 14 по 16) вказується у Таблиці 5.

Таблиця 5

Розчин	Сполука	Розчинність
A	1	0,81
B	2	0,76
C	3	0,54
D	4	0,55
E	5	0,90
F	6	0,44
G	7	0,53
H	8	0,59
I	9	0,07
L	10	0,13
M	11	0,18

35

Таблиця 5

Розчин	Сполука	Розчинність
N	12	0,01
O	13	0,00
P	14	0,01
Q	15	0,00
R	16	0,05

Гексислові та бензислові похідні глікогену (сполуки з 1 по 8) викликали найбільше підвищення розчинності β -каротину. Вони підвищували водорозчинність медикаменту на кілька порядків величини порівняно з циклодекстринами. Результати підтверджувалися візуальним аспектом розчинів. Змішування β -каротину з гексисловими та бензисловими похідними глікогену давало помаранчевий прозорий розчин, тоді як розчини циклодекстрину розчини були безбарвними. Спостерігався лише блідо-рожевий колір у розчині HP- β -циклодекстрину (зразок 16), але інтенсивність кольору була нижчою за ту, яка спостерігалась у розчині сполук згідно з даним винаходом.

Природний глікоген не поліпшував розчинність β -каротину. Сполуки 10 та 11 викликали менше підвищення розчинності β -каротину, а сполуки 9 та 12 викликали найповільніше підвищення розчинності β -каротину.

Ці результати продемонстрували, що сполуки згідно з даним винаходом можуть підвищувати розчинність β -каротину.

Приклад 3

Оцінка підвищення розчинності

Надлишкову кількість атаксантину (1 мг/мл) додавали до 1 мл кожного розчину з A по R, приготовленого за прикладом 2. Суспензію змішували за допомогою лабораторного струшувача при кімнатній температурі протягом 24 годин. Концентрацію (мг/мл) солюбілізованого атаксантину визначали шляхом HPLC-аналізу. Зразок підготовляли до хроматографічного аналізу шляхом фільтрування крізь 0,45 мкм MCE-фільтр.

Хроматографічна система (Waters) складалася з модуля доставлення розчинника (модель Alliance e2695), УФ-спектрометричного детектора зі змінною довжиною хвиль (модель 2489) та системи контролю та отримання хроматографічних даних (Empower). Застосовували колонку X-BridgeTM Shield RP18 (4,6 × 150 мм). Розробляли прийнятний спосіб аналізу шляхом HPLC для визначення кількості атаксантину в розчині.

Елюювання виконували шляхом градієнтного елюювання з застосуванням суміші ацетонітрилу / тетрагідрофурану в масовому співвідношенні 70:30 у каналі A та води у каналі B. Швидкість потоку становила 1 мл/хв. Параметри градієнтного елюювання були такими:

Час (хв)	% A	% B	Примітка
0:00 - 7:00	75	25	Ізократичне елюювання
7:00 - 8:00	75→50	25→50	Градієнтне елюювання за 1 хвилину
8:00 - 12:00	50	50	Ізократичне елюювання
12:00 - 13:00	50→75	50→25	Градієнтне елюювання за 1 хвилину
13:00 - 15:00	75	25	Ізократичне елюювання

Оптичну густину спостерігали при 489 нм, і об'єм введення складав 6 мкл. У цих хроматографічних умовах атаксантин елюювали протягом приблизно 4,0 хвилин.

Для градувальної кривої атаксантин приготували стандартні розчини шляхом розведення диметилсульфоксидом вихідного розчину, приготовленого таким чином: 4 мг атаксантину солюбілізували у 4 мл диметилсульфоксиду. Вихідний розчин розводили диметилсульфоксидом для одержання стандартних розчинів зі зменшеною концентрацією, доки концентрація атаксантину не становила $9,7 \cdot 10^{-4}$ мг/мл. Градувальну криву будували, використовуючи залежність площі піка аналіту від концентрації стандартних розчинів, які піддавали хроматографії за однакових умов для зразків.

Здійснювали відповідне розведення кожного зразка диметилсульфоксидом, таким чином, щоб кінцева концентрація атаксантин була у межах лінійної частини стандартної кривої, перед подачею на HPLC-колонку.

Кількість атаксантину у мг/мл розраховували шляхом включення площі піка аналіту до емпіричного рівняння градувальної кривої та множення результату на коефіцієнт розведення.

Водорозчинність (мг/мл) астаксантину у присутності сполук згідно з даним винаходом (зразки з 1 по 12) і у присутності природного глікогену (зразок 13) або циклодекстринів (зразки з 14 по 16) вказується у Таблиці 6.

Таблиця 6

Розчин	Сполука	Розчинність
A	1	0,0371
B	2	0,0504
C	3	0,0455
D	4	0,0554
E	5	0,0595
F	6	0,0712
G	7	0,0271
H	8	0,0336
I	9	0,0221
L	10	0,0331
M	11	0,0444
N	12	0,0198
O	13	0,0079
P	14	0,0012
Q	15	0,0005
R	16	0,0007

5

Усі випробувані сполуки підвищували водорозчинність астаксантину на кілька порядків величини порівняно з циклодекстринами. Результати підтверджувалися візуальним аспектом розчинів. Змішування астаксантину з похідними глікогену давало червоний прозорий розчин, тоді як розчини циклодекстрину були безбарвними.

10

Природний глікоген не підвищував розчинність астаксантину. У цьому разі сполуки з 9 по 12 демонстрували результати, порівнянні з результатами сполук з 1 по 8.

Ці результати продемонстрували, що сполуки згідно з даним винаходом можуть підвищувати розчинність астаксантину.

Приклад 4

15

Оцінка в'язкості

Приготовляли дванадцять водних розчинів, які містили 10 мг/мл (1 % (маса/маса)) кожної сполуки, синтезованої у прикладі 1. Суспензії залишали перемішуватися протягом 24 годин. Одержували розчини з A" по N".

20

Вимірювання в'язкості виконували, застосовуючи роторний віскозиметр Bohlin Gemini 150 під керуванням програми Bohlin R6 40.5.32, оснащений конусом та площиною 2°/55 мм, який підтримували у термостатичному стані за допомогою пристрою Peltier Bohlin при 25 °C, і здійснювали у режимі "регульованого напруження" у діапазоні напруження зсуву від 1 до 5 Па. Для прикладу у Таблиці 7 вказуються показники в'язкості різних похідних, виміряні при одному значенні напруження (2,5 Па).

25

Розчини з A" по N" демонстрували дуже низькі показники в'язкості, усі близько 1-2 мПа*с, як вказано нижче у Таблиці 7.

Такі низькі показники в'язкості розчинів, одержаних зі сполуками згідно з даним винаходом, роблять їх ідеальними посилювачами розчинності для композицій для ін'єкцій.

Таблиця 7

Розчин	Сполука	В'язкість при 2,5 Па (мПа*с)
A"	1	1,90
B"	2	1,94
C"	3	1,89
D"	4	1,95
E"	5	1,96
F"	6	1,95
G"	7	2,01
H"	8	1,95

Таблиця 7

Розчин	Сполука	В'язкість при 2,5 Па (мПа*с)
I"	9	1,93
L"	10	1,94
M"	11	1,95
N"	12	1,93

Приклад 5

У представлених нижче таблицях з 8 по 10 показано конкретні приклади композицій згідно з даним винаходом.

5

Таблиця 8

Фармацевтична композиція
Таблетка

Інгредієнт	Одиниця	Кількість
Бета-каротин	мг	10
Сполука 1	мг	90
Мікрокристалічна целюлоза	мг	160
Крохмаль	мг	39
Стеарат магнію	мг	1

Таблиця 9

Нутрицевтична композиція
Порошок для розчинення у приблизно 100 мл води

Інгредієнт	Одиниця	Кількість
Бета-каротин	мг	30
Сполука 1	мг	200
Мальтодекстрин	г	20
Декстроза	г	10
Білки	г	10
Глутамін	г	2
Магній	мг	25
Натрій	мг	345
Калій	мг	145
Хлориди	мг	130
Глюкозамін	мг	200
Вітамін B1	%RDA	50 %
Вітамін B2	%RDA	50 %
Вітамін B5	%RDA	50 %
Вітамін B6	%RDA	50 %
Вітамін B12	%RDA	50 %
Вітамін A	%RDA	50 %
Вітамін C	%RDA	200 %
Вітамін E	%RDA	200 %

RDA = Рекомендована норма споживання

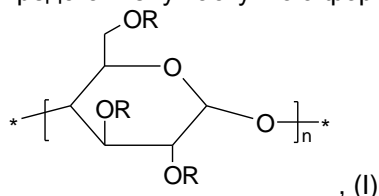
Таблиця 10

Косметична композиція
Крем, 100 г

Інгредієнт	Одиниця	Кількість
Бета-каротин	г	0,2
Сполука 1	г	1
Цетостеариловий спирт	г	5
Цетостеарил сульфат натрію	г	0,5
Диметикон 350 CST	г	0,5
Метил-р-гідроксибензоат	г	0,18
Пропіл-р-гідроксибензоат	г	0,02
Вода	г	92,6

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Полімер на основі глікогену, який включає принаймні одну повторювану одиницю, представлену наступною формулою (I)



де

- кожна з груп R, які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню, алкільну групу, яка має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенільну групу, яка має від 2 до 12 атомів вуглецю, арилалкільну групу, яка має від 7 до 18 атомів вуглецю, або арилалкенільну групу, яка має від 8 до 18 атомів вуглецю, причому алкільний або алкенільний ланцюг зазначених груп є необов'язково заміщеним гідроксильною групою та/або переривається атомом кисню, і арилний залишок зазначених груп є необов'язково заміщеним атомом галогену, за умови, що
- 15 принаймні одна з груп R є відмінною від водню,
n є цілим числом, яке є більшим або дорівнює 1, і
зазначений полімер на основі глікогену має молекулярну масу принаймні $2,7 \times 10^5$ дальтон.
2. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкільна група має від 2 до 10 атомів вуглецю.
3. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкільна група має від 2 до 9 атомів вуглецю.
- 20 4. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю.
5. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкільна група має від 4 до 8 атомів вуглецю.
6. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкенільна група має від 2 до 10 атомів вуглецю.
7. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкенільна група має від 2 до 8 атомів вуглецю.
8. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому алкенільна група має від 4 до 8 атомів вуглецю.
- 25 9. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкільна група має від 8 до 16 атомів вуглецю.
10. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкільна група має від 8 до 14 атомів вуглецю.
11. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкільна група має від 10 до 14 атомів вуглецю.
- 30 12. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкенільна група має від 8 до 16 атомів вуглецю.
13. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкенільна група має від 8 до 14 атомів вуглецю.
- 35 14. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому арилалкенільна група має від 10 до 14 атомів вуглецю.
15. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому кожна з груп R, які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню; алкільну групу, яка має від 2 до 10 атомів вуглецю, або арилалкільну групу, яка має від 8 до 16 атомів вуглецю.
- 40 16. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому кожна з груп R, які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню; алкільну групу, яка має від 2 до 9 атомів вуглецю, або

арилалкільну групу, яка має від 8 до 14 атомів вуглецю.

17. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому кожна з груп R, які можуть бути однаковими або різними, являє собою атом водню; алкільну групу, яка має від 2 до 8 атомів вуглецю, або арилалкільну групу, яка має від 10 до 14 атомів вуглецю.

18. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому глікоген, який застосовують для одержання полімеру на основі глікогену, має молекулярну масу від $2,7 \times 10^5$ до приблизно $3,5 \times 10^6$ дальтон.

19. Полімер на основі глікогену за п. 1, у якому глікоген, який застосовують для одержання полімеру на основі глікогену, має молекулярну масу приблизно $(2,5 \pm 0,1) \times 10^6$ дальтон.

20. Комплекс між полімерами на основі глікогену, як визначено у будь-якому з пп. 1-19, та ліпофільною сполукою, де ліпофільна сполука є вибраною з групи, до якої належать слаботорозчинний у воді медикамент, каротиноїд або ліпофільна сполука, структурно споріднена з каротиноїдами.

21. Комплекс за п. 20, у якому слаботорозчинний у воді медикамент є вибраним з групи, до якої належать (i) медикаменти II класу за Системою біофармацевтичної класифікації (БСК) та (ii) медикаменти IV класу за БСК.

22. Комплекс за п. 21, у якому медикамент II класу за БСК є вибраним з групи, до якої належать амідарон, аторвастатин, азитроміцин, карбамазепін, карведилол, цефекоксид, хлорпромазин, цизаприд, ципрофлоксацин, циклоспорин, даназол, дапсон, диклофенак, дифлунісал, дигоксин, еритроміцин, флурбіпрофен, гліпізид, глібурид, гризеофульвін, ібупрофен, індивавір, індометацин, ітраконазол, кетоконазол, лансопризол, ловастатин, мебендазол, напроксен, нелфінавір, офлоксацин, оксапрозин, феназопіридин, фенітоїн, піроксикам, ралоксифен, репаглінід, ритонавір, саквінавір, сиролімус, спіронолактон, такролімус, талінолол, тамоксифен та терфенадин.

23. Комплекс за п. 21, у якому медикамент IV класу за БСК є вибраним з групи, до якої належать амфотерицин В, хлорталідон, хлоротіазид, колістин, ципрофлоксацин, доцетаксел, фуросемід, гідрохлоротіазид, мебендазол, метотрексат, неоміцин та паклітаксел.

24. Комплекс за п. 20, у якому каротиноїд або ліпофільну сполуку, структурно споріднену з каротиноїдами, вибрано з групи, до якої належать (i) каротини, (ii) ксантофіли, (iii) апокаротиноїди, (iv) ретиноїди вітаміну А, (v) ретиноїдні медикаменти та (vi) інші ліпофільні вітаміни/поживні речовини.

25. Комплекс за п. 24, у якому (i) каротини є вибраними з групи, до якої належать α -каротин, β -каротин, γ -каротин, δ -каротин, ϵ -каротин, лікопен, фітоєн, фітофлуєн та торулен.

26. Комплекс за п. 24, у якому (ii) ксантофіли є вибраними з групи, до якої належать антраксантин, астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, діадиноксантин, діатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фукоксантин, лютеїн, неоксантин, родоксантин, рубіксантин, віолаксантин та зеаксантин.

27. Фармацевтична композиція, яка включає (i) комплекс між полімерами на основі глікогену за будь-яким з пп. 1-19 та ліпофільною сполукою, вибраною з групи, до якої належать слаботорозчинні у воді медикаменти та (ii) принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

28. Нутрицевтична композиція, яка включає (i) комплекс між полімерами на основі глікогену за будь-яким з пп. 1-19 та ліпофільною сполукою, вибраною з групи, до якої належать каротиноїди або ліпофільні сполуки, структурно споріднені з каротиноїдами, та принаймні один нутрицевтично прийнятний носій.

29. Косметична композиція, яка включає (i) комплекс між полімерами на основі глікогену за будь-яким з попередніх пп. 1-19 та ліпофільною сполукою, вибраною з групи, до якої належать каротиноїди або ліпофільні сполуки, структурно споріднені з каротиноїдами, та (ii) принаймні один косметично прийнятний носій.

30. Застосування полімерів на основі глікогену за будь-яким з пп. 1-19 для підвищення розчинності у воді ліпофільних сполук, вибраних з групи, до якої належать слаботорозчинний у воді медикамент, каротиноїд або ліпофільна сполука, структурно споріднена з каротиноїдами.

31. Застосування комплексу між полімерами на основі глікогену за будь-яким з пп. 1-19 та ліпофільною сполукою, вибраною з групи, до якої належать слаботорозчинний у воді медикамент, каротиноїд або ліпофільна сполука, структурно споріднена з каротиноїдами, для введення зазначеної ліпофільної сполуки.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601