

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490506 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/127* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 9/51 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.29

(54) ЛИОТРОПНЫЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ НАНОСИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КАПСУЛИРОВАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ

(31) 20210100567; 20220100481;
20220100584

(72) Изобретатель:
Демецос Константинос, Писпас
Астериос, Хунтулеси Мария (GR)

(32) 2021.08.23; 2022.06.08; 2022.07.21

(33) GR

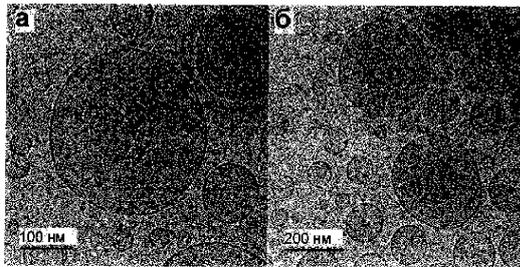
(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(86) PCT/GR2022/000040

(87) WO 2023/026067 2023.03.02

(71) Заявитель:
ЮНИ-ФАРМА КЛЕОН ЦЕТИС
ФАРМАСЬЮТИКЛ ЛАБОРАТОРИЗ
С.А. (GR)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям физико-химических стабильных коллоидных систем в форме лиотропных жидких кристаллов, содержащих глицеринмоноолеат, соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель, амфифильный блок-сополимер с химической формулой $N(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $2 \leq a \leq 150$ и $15 \leq b \leq 70$, и биологически активную макромолекулу, содержащую пептидные связи.



A1

202490506

202490506

A1

ЛИОТРОПНЫЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ НАНОСИСТЕМЫ,
СОДЕРЖАЩИЕ КАПСУЛИРОВАННЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ
5 МАКРОМОЛЕКУЛЫ

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям физико-химически
стабильных наноструктурированных коллоидных систем в форме лиотропных
10 жидких кристаллов, содержащим амфифильные липиды, соли жирных кислот со
средней длиной цепи или их производных, сополимеров в качестве
стабилизаторов, и биологически активной макромолекулы, содержащей
пептидные связи.

В научном сообществе постоянно усиливается интерес к средствам
15 пероральной доставки биологически активных макромолекул, включая пептиды,
белки и ферменты, и в настоящее время наблюдается существенное развитие в
этой области и увеличение доли таких продуктов на рынке. Несмотря на
существенные достижения в этой области техники, все же сохраняется
необходимость преодоления важных затруднений, связанных со стабильностью
20 фармацевтических препаратов, содержащих эти макромолекулы, и их
биологической доступностью, которая в некоторых случаях составляет менее
1%. Для преодоления указанных выше затруднений уже разработаны новые
методики, такие как нанесение энтеросолюбильного покрытия, или
использование средств, увеличивающих проницаемость, или химическая
25 модификация активных веществ. Недавно были предложены новые специально
модифицированные наночастицы, которые являются подходящими для
капсулирования фармацевтически активных веществ и их высвобождения через
кишечник и эпителиальную ткань.

Лиотропные жидкие кристаллы представляют собой вещества, находящиеся
30 в состоянии, промежуточном между твердым и жидким, и они образуются
вследствие диспергирования и самоагрегации амфифильных молекул и воды.
Разные части структуры амфифильных молекул обладают разными
характеристиками (гидрофильные-гидрофобные, полярные-неполярные) и они

самоагрегируются с образованием надмолекулярных структур, обладающих морфологией, которая существенным образом зависит от их химической природы, их концентрации и растворяющей среды. Другими факторами, которые играют важную роль в морфологии лиотропных жидких кристаллов и непосредственно связаны с растворяющей средой, являются температура, значение рН и ионная сила.

Наиболее важные мезофазы, наблюдающиеся в самоагрегированных амфифильных молекулах, включают моно- или бислойную, мицеллярную, кубическую, гексагональную или взаимно-непрерывную кубическую фазы. В научном сообществе особенно привлекательными считаются не являющиеся двухслойными кубическая и гексагональная мезофазы, поскольку они могут образовывать состоящие из наночастиц жидкокристаллические дисперсии, подходящие для использования в качестве наноносителей для доставки широкого диапазона активных фармацевтических ингредиентов. Эти мезофазы обеспечивают существенные преимущества, включая возможность контролируемого высвобождения вследствие пространственной организации их внутренней морфологии (ближний порядок).

Глицеринмоноолеат (ГМО) является амфифильным, полярным, ненасыщенным моноглицеридом, который широко используют в качестве эмульгатора, он также определен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), как безопасное и инертное вещество. ГМО по природе является амфифильным вследствие наличия гидрофильного глицеринового фрагмента, расположенного в голове молекулы, и гидрофобного углеводородного фрагмента, расположенного в хвосте молекулы, таким образом, может происходить его самоагрегация в водных средах с образованием характерных термодинамически стабильных жидкокристаллических структур. Наличие подходящим образом выбранных поверхностно-активных веществ дополнительно влияет на характеристики ГМО в водных растворах и обеспечивает возможность стабилизации различных надмолекулярных структур, таких как кубическая и гексагональная, которые являются идеальными для захвата лекарственного средства. Однако эти структуры не являются физико-химически стабильными во времени вследствие гидролиза сложноэфирной связи, содержащейся в ГМО, при котором происходит отщепление гидрофобной

углеводородной цепи от гидрофильного глицерина, и кроме того, вследствие окисления по двойной связи, содержащейся в углеводородной цепи.

Амфифильные полимеры представляют собой другой класс молекул, широко используемых в некоторых фармацевтических препаратах, не только в качестве стабилизаторов эмульсий, но и в качестве регуляторов вязкости. Амфифильные полимеры, как и все другие амфифильные молекулы, самоагрегированы с образованием различных характерных структур, зависящих от диспергирующей среды. Особая категория этого семейства состоит из амфифильных триблок-сополимеров, которые, несмотря на чрезвычайную сложность их структуры, в то же время образуют целый ряд морфологий, особенно полезных для различных случаев применения. Сообщали о стабилизации кубических структур ГМО в водных средах триблок-сополимером поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид) (PEO-b-PPO-b-PEO), также известным как поллоксамер (M. Chountoulesi, et al. *Cubic lyotropic liquid crystals as drug delivery carriers: Physicochemical and morphological studies. International Journal of Pharmaceutics. 2018, 550, 57-70*).

Обладающие средней длиной цепи жирные кислоты, в особенности, содержащиеся в алифатической липидной цепи от 6 до 12 атомов углерода, и их производные обычно используют в качестве средств, увеличивающих проницаемость, с целью увеличения биологической доступности определенных перорально вводимых фармацевтических веществ. Натриевая соль декановой кислоты (C₁₀) и натриевая соль 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты (салкапрозат натрия - SNAC) являются двумя характерными представителями этого семейства и существуют многочисленные клинические исследования их безопасности и стабильности при таком использовании (Twarog, C.; et al. *Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C10). Pharmaceutics 2019, 11, 78*).

Уже сообщали о влиянии декановой кислоты на самоагрегацию мезофаз ГМО в водных средах (N. Tran et al. *Nanostructure and cytotoxicity of self-assembled monoolein-capric acid lyotropic liquid crystalline nanoparticles RSC Adv., 2015, 5, 26785-26795. RSC Adv., 2015, 5, 26785-26795*). Другое сообщение относится к кубическим наночастицам ГМО/блок-сополимер

поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид)-поли(этиленоксид), являющимися
возможной системой доставки лекарственного средства для доставки плохо
растворимого в воде активного вещества - симвастатина (*J. Lai, et al. Glycerol
Monooleate/Ploxamer 407 Cubic Nanoparticles as Oral Drug Delivery Systems: I. In
5 Vitro Evaluation and Enhanced Oral Bioavailability of the Poorly Water-Soluble
Drug Simvastatin. AAPS Pharm Sci Tech, 2009, 10, 960*).

Инсулин представляет собой пептидный гормон, продуцирующийся β -
клетками в поджелудочной железе. Он играет главную роль в метаболизме
углеводов, жиров и белков в организме человека и, что является наиболее
10 важным, в регуляции содержания глюкозы в крови. Недостаточность инсулина
является причиной сахарного диабета. Были разработаны содержащие инсулин
микросферы с покрытием из SNAC для защиты лекарственного вещества от
ферментативного разложения, при этом эти микросферы также обладают
увеличенной проницаемостью в желудочно-кишечном тракте [*R. Qi and Q. N.
15 Ping, Gastrointestinal absorption enhancement of insulin by administration of enteric
microspheres and SNAC to rats. J. Microencapsulation, 2004 (21) 37-45*]. Другое
сообщение относится к содержащим инсулин наночастицам, стабилизированным
с помощью GMO и неионогенного полимера Pluronic F-127 (полоксамер 407) в
смеси этанола и пропиленгликоля [*H. Chung, et al. Self-assembled "nanocubicle"
20 as a carrier for peroral insulin delivery. Diabetologia 2002 (45) 448-451*]. В
последних публикациях описаны некоторые препараты-наночастицы,
предназначенные для доставки инсулина, которые представляют собой
наночастицы с покрытием из хитозана, наночастицы PLGA (сополимер
гликолид-лактид) - инсулин, наночастицы декстран-инсулин и наночастицы
25 твердый липид-инсулин [*Sharma et al. Nanoparticle based insulin delivery system:
the next generation efficient therapy for Type 1 diabetes. J Nanobiotechnol 2015 (13),
74 (13 pages)*].

Документ EP2331072 относится к композициям для перорального введения,
содержащим белок, усилитель всасывания и ингибитор протеазы.

30 Настоящее изобретение относится к композициям физико-химически
стабильных коллоидных систем в форме лиотропных жидких кристаллов,
содержащих глицеринмоноолеат, соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное,
содержащее ароматический заместитель, амфифильный блок-сополимер со

следующей химической формулой $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $2 \leq a \leq 150$ и $15 \leq b \leq 70$, и биологически активную макромолекулу, содержащую пептидные связи.

5 Неожиданно было обнаружено, что лиотропные жидкокристаллические наночастицы, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают нанослойной внутренней структурой, которая является плотной, однако в то же время весьма неупорядоченной, что обеспечивает возможность проводимого по гибкой схеме капсулирования целого ряда биологически активных макромолекул, содержащих пептидные связи, имеющих различные структуры и разные молекулярные массы, без отрицательного воздействия на их общие физико-химические
10 характеристики.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что самоагрегированные наночастицы, предлагаемые в настоящем изобретении, находящиеся в форме лиотропных жидких кристаллов, включающие капсулированные биологически
15 активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, образуют коллоидные наносистемы, обладающие стабильным во времени размером частиц, распределением частиц по размерам и ζ -потенциалом, независимо от организации их внутренней структуры после капсулирования биологически активных макромолекул, содержащих пептидные связи.

20 Кроме того, самоагрегированные наночастицы, предлагаемые в настоящем изобретении, находящиеся в форме лиотропных жидких кристаллов, включающие капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, сохраняют физико-химическую стабильность во времени и в искусственном желудочном соке ($pH = 1,6$), и в искусственном
25 кишечном соке ($pH = 6,5$).

В соответствии с настоящим изобретением, самоагрегированные наночастицы, включающие капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, имеют средний диаметр в диапазоне от 50 нм до 900 нм, предпочтительно от 100 нм до 500 нм, более
30 предпочтительно от 100 нм до 300 нм.

В соответствии с настоящим изобретением, концентрация глицеринмоноолеата в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц находится в диапазоне от 10 мг/мл до 100 мг/мл, предпочтительно

находится в диапазоне от 20 мг/мл до 80 мг/мл, более предпочтительно равна 20 мг/мл.

В соответствии с настоящим изобретением, соль жирной кислоты со средней длиной цепи, используемая для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, выбрана из щелочных солей жирных кислот, содержащих в их алифатической цепи от 6 до 12 атомов углерода, или их производных, содержащих ароматический заместитель.

В соответствии с настоящим изобретением, соль C₆-C₁₂-жирной кислоты, используемая для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, выбрана из щелочных солей октановой, декановой или додекановой кислоты, а ее производное выбрано из щелочных солей 8-((2-гидроксibenзоил)-амино)октановой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, солью C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производным, содержащим ароматический заместитель, используемым для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, предлагаемых в настоящем изобретении, является натриевая соль октановой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, солью C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производным, содержащим ароматический заместитель, используемым для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, предлагаемых в настоящем изобретении, является натриевая соль декановой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, солью C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производным, содержащим ароматический заместитель, используемым для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, предлагаемых в настоящем изобретении, является натриевая соль додекановой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления, солью C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производным, содержащим ароматический заместитель, используемым для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, предлагаемых в настоящем изобретении, является натриевая соль 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты.

В соответствии с настоящим изобретением амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет следующую химическую формулу:

$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$$
, где $2 \leq a \leq 150$ и $15 \leq b \leq 70$,

5 предпочтительно $60 \leq a \leq 150$ и $25 \leq b \leq 70$, более предпочтительно $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$.

В предпочтительном варианте осуществления, амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет химическую формулу

10
$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{80}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{27}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{80}\text{OH}$$
.

В предпочтительном варианте осуществления, амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет химическую формулу

$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{64}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{37}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{64}\text{OH}$$
.

15 В предпочтительном варианте осуществления, амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет химическую формулу

$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{141}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{44}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{141}\text{OH}$$
.

20 В предпочтительном варианте осуществления, амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет химическую формулу

$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{101}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{56}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{101}\text{OH}$$
.

25 В предпочтительном варианте осуществления, амфифильный блок-сополимер, предназначенный для разработки лиотропных жидкокристаллических наночастиц, имеет химическую формулу

$$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$$
.

30 В соответствии с настоящим изобретением, массовое соотношение в миллиграммах (мг) глицеринмоноолеат : соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер на миллилитр (мл) в готовой композиции составляет 20:A:B, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$, предпочтительно составляет $2 \leq A \leq 4$ и $3 \leq B \leq 7$.

В предпочтительном варианте осуществления, массовое соотношение в миллиграммах (мг) глицеринмоноолеат : соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее

производное, содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер на миллилитр (мл) в готовой композиции составляет 20:2:5.

5 В предпочтительном варианте осуществления, массовое соотношение в миллиграммах (мг) глицеринмоноолеат : соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер на миллилитр (мл) в готовой композиции составляет 20:4:5.

10 В предпочтительном варианте осуществления, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты и сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, при массовом соотношении 20:2:5 на мл раствора готовой композиции.

15 В более предпочтительном варианте осуществления, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты и сополимера $H(OCH_2CH_2)_{98}(OCH(CH_3)CH_2)_{67}(OCH_2CH_2)_{98}OH$, при массовом соотношении 20:2:5 на мл раствора готовой композиции.

20 В предпочтительном варианте осуществления, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты и сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, при массовом соотношении 20:4:5 на мл раствора готовой композиции.

25 В более предпочтительном варианте, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты и сополимера $H(OCH_2CH_2)_{98}(OCH(CH_3)CH_2)_{67}(OCH_2CH_2)_{98}OH$, при массовом соотношении 20:4:5 на мл раствора готовой композиции.

30 В предпочтительном варианте, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты и сополимера

$\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, при массовом соотношении 20:2:5 на мл раствора готовой композиции.

5 В более предпочтительном варианте лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты и сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$, при массовом соотношении 20:2:5 на мл раствора готовой композиции.

10 В предпочтительном варианте, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты и сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, при массовом соотношении 20:4:5 на мл раствора готовой композиции.

15 В более предпочтительном варианте, лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащиеся в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, состоят из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты и сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$, при массовом соотношении 20:4:5 на мл раствора готовой композиции.

В соответствии с настоящим изобретением биологически активная макромолекула, содержащая пептидные связи, содержащаяся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, выбрана из ферментов, белков и гормонов.

25 В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является фермент - лизоцим.

30 В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является белок - бычий сывороточный альбумин (BSA).

В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является гормон - инсулин.

5 В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является гормон - кальцитонин.

10 В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является октапептид - октреотид.

15 В предпочтительном варианте осуществления, биологически активной макромолекулой, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, является аналог глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), предпочтительно лираглутид, семаглутид или дилаглутид.

20 В соответствии с настоящим изобретением концентрация биологически активной макромолекулы, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, равна от 0,01 мг/мл до 10,0 мг/мл в готовой композиции, предпочтительно от 0,1 мг/мл до 5,0 мг/мл в готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления, концентрация биологически активной макромолекулы, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, равна 0,5 мг/мл.

25 В предпочтительном варианте осуществления, концентрация биологически активной макромолекулы, содержащей пептидные связи, содержащейся в композиции лиотропных жидкокристаллических наночастиц, равна 1,0 мг/мл.

30 В соответствии с настоящим изобретением в готовой композиции массовое соотношение глицеринмоноолеат : соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер : биологически активная макромолекула, содержащая пептидные связи, составляет 20:A:B:C, где $1 \leq A \leq 10$, $1 \leq B \leq 10$ и $0,01 \leq C \leq 10$, предпочтительно где $2 \leq A \leq 4$, $3 \leq B \leq 7$ и $0,1 \leq C \leq 5$, более предпочтительно составляет 20:2:5:0,5, или 20:2:5:1, или 20:4:5:0,5, или 20:4:5:1.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и инсулина при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и инсулина при массовом соотношении 20:4:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и инсулина при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты и блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и инсулина при массовом соотношении 20:4:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

Согласно изобретению обнаружено, что композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоящая из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$ и инсулина, при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции, обладает неожиданно высоким захватом инсулина при выраженном в массовых процентах количестве, равном более 99%, и существенно улучшенной физико-химической стабильностью при условиях среды искусственного желудочного и кишечного сока.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a$

≤ 105 и $55 \leq b \leq 70$, и бычьего сывороточного альбумина при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и бычьего сывороточного альбумина при массовом соотношении 20:2:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и бычьего сывороточного альбумина при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

Согласно изобретению обнаружено, что композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоящая из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$ и бычьего сывороточного альбумина, при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции, обладает существенно улучшенной физико-химической стабильностью в условиях среды искусственного желудочного и кишечного сока.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и бычьего сывороточного альбумина при массовом соотношении 20:2:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лизоцима при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лизоцима при массовом соотношении 20:2:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лизоцима при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лизоцима при массовом соотношении 20:2:5:1,0 на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и октреотида при массовом соотношении 20:A:B:0,5, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и октреотида при массовом соотношении 20:A:B:0,5, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и аналога GLP-1 при массовом соотношении 20:A:B:C, где $1 \leq A$

≤ 10 , $1 \leq B \leq 10$ и $0,01 \leq C \leq 10$, предпочтительно где $2 \leq A \leq 4$, $3 \leq B \leq 7$ и $0,5 \leq C \leq 6$ на мл раствора готовой композиции.

5 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и аналога GLP-1 при массовом соотношении 20:A:B:C, где $1 \leq A \leq 10$, $1 \leq B \leq 10$ и $0,01 \leq C \leq 10$, предпочтительно где $2 \leq A \leq 4$, $3 \leq B \leq 7$ и $0,5 \leq C \leq 6$ на мл раствора готовой композиции.

10 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лираглутида при массовом соотношении 20:A:B:6, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

15 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и лираглутида при массовом соотношении 20:A:B:6, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

20 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой кислоты, блок-сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и семаглутида при массовом соотношении 20:A:B:1, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

25 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и семаглутида при массовом соотношении 20:A:B:1, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$ на мл раствора готовой композиции.

30 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли октановой

кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и дилаглутида при массовом соотношении 20:A:B:C, где $1 \leq A \leq 10$, $1 \leq B \leq 10$ и $0,5 \leq C \leq 5$ на мл раствора готовой композиции.

5 В предпочтительном варианте осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, состоит из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксibenзоил)амино)октановой кислоты, блок-сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a\text{OH}$, где $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$, и дилаглутида при массовом соотношении 20:A:B:C, где $1 \leq A \leq 10$, $1 \leq B \leq 10$ и $0,5 \leq C \leq 5$ на мл раствора готовой композиции.

10 В соответствии с настоящим изобретением, композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, приготовлена с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями так, чтобы она являлась подходящей для перорального, назального, подкожного, 15 внутрибрюшинного, внутривенного или местного введения.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, 20 приготовлена с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями так, чтобы она являлась подходящей для перорального введения.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, 25 предназначенная для перорального введения, может дополнительно включать покрытие из зависящих от pH полимеров, которые обеспечивают возможность замедленного высвобождения в необходимой среде.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, 30 предназначенная для перорального введения, может включать покрытие из синтетических акриловых и метакриловых полимеров, подходящих для обеспечения зависящего от pH высвобождения.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, предназначенная для перорального введения, включает покрытие из сополимера метакриловая кислота-этилакрилат (1:1) для обеспечения направленного высвобождения в двенадцатиперстной кишке при значениях рН более 5,5.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, предназначенная для перорального введения, включает покрытие из сополимера метакриловая кислота-метилметакрилат (1:1) для обеспечения направленного высвобождения в среде тонкой кишки при значениях рН более 6,0.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, предназначенная для перорального введения, включает покрытие из сополимера метакриловая кислота-метилметакрилат (1:2), для обеспечения направленного высвобождения в тонкой кишке при значениях рН более 7,0.

В предпочтительном варианте осуществления композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, включающих капсулированные биологически активные макромолекулы, содержащие пептидные связи, предназначенная для перорального введения, включает покрытие из обладающего высокой проницаемостью сополимера этилакрилат-метилметакрилат-триметиламиноэтилметакрилатхлорид (1:2:0,2) для обеспечения замедленного высвобождения.

Захват биологически активных макромолекул в лиотропных жидкокристаллических наносистемах исследуют с помощью анализа содержания белка с использованием ВСА (бицинхоновая кислота) для обнаружения и определения полного количества белка, для всех исследованных наносистем показано, что эффективность захвата составляет более 85%.

Настоящее изобретение дополнительно описано с помощью иллюстративных неограничивающих Примеров и Фиг. 1 и 2, где:

на Фиг. 1 представлены полученные с помощью криогенной трансмиссионной электронной микроскопии (крио-ТЕМ) изображения (а) пустого наноносителя и (б) и (в) лиотропных жидкокристаллических наносистем с захваченным инсулином, полученных в Примере 1, и

5 на Фиг. 2 представлены полученные с помощью крио-ТЕМ изображения лиотропных жидкокристаллических наносистем с захваченным бычьим сывороточным альбумином, полученных в Примере 2.

Пример 1. Композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, состоящая из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-
10 гидроксibenzoил)амино)октановой кислоты, сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$ и инсулина, при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл готовой композиции.

При умеренном нагревании (50°C) готовили 20 мг/мл раствор глицеринмоноолеата в очищенной воде. К раствору глицеринмоноолеата добавляли
15 водный раствор натриевой соли 8-((2-гидроксibenzoил)амино)октановой кислоты, затем водный раствор сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$, затем водный раствор инсулина добавляют так, чтобы массовое соотношение компонентов в готовой композиции составляло 20:2:5:0,5 мг на мл. Смесь нагревали при 50°C в течение 5 мин, затем ее обрабатывали ультразвуком в
20 ультразвуковой ванне до получения мутной дисперсии, затем с использованием зондового ультразвукового аппарата проводили 2 цикла обработки ультразвуком, каждый в течение 1 мин (амплитуда: 70, цикличность: 0,7), и с выдерживанием между циклами в состоянии покоя в течение 1 мин. Полученную дисперсию отжигали в течение 30 мин. Готовая дисперсия являлась непрозрачной белой и ее
25 хранили при комнатной температуре.

Средний гидродинамический диаметр (D_h), описывающий размер частиц и распределение частиц по размерам (индекс полидисперсности - PDI), для наночастиц, содержащихся в композиции Примера 1, определяли по методике динамического светорассеяния (DLS). ζ -Потенциал наночастиц определяли по методике электрофоретического светорассеяния (ELS). Результаты исследования физико-химических характеристик и морфологии наночастиц, полученные сразу
30 после их приготовления, приведены в Таблице 1.

Таблица 1. Средний гидродинамический диаметр (D_h), индекс полидисперсности (PDI) и ζ -потенциал композиций Примера 1

Параметр	Пустой наноноситель	Композиция Примера 1
D_h (нм)	$136,0 \pm 0,6$	$128,0 \pm 2,2$
PDI	$0,310 \pm 0,011$	$0,440 \pm 0,060$
ζ -Потенциал (мВ)	$-10,0 \pm 0,5$	$-42,0 \pm 0,3$

5 Содержащие наночастицы коллоидные суспензии, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают превосходной физико-химической стабильностью во времени, выражающейся в стабильности размера их частиц и распределения их частиц по размерам.

10 Морфологию композиций Примера 1 исследовали и количественно оценивали с помощью криогенной трансмиссионной электронной микроскопии (крио-ТЕМ). В случае пустых наносистем, которые не содержали капсулированный инсулин (Фиг. 1а), наблюдали повторяющуюся характерную жидкокристаллическую уникальную морфологию с двухслойной наноструктурой, где внутренняя нерегулярная, перфорированная, порообразная структура включена в наружную везикулу, представляющую собой пузырь. Вся
15 структура представляет собой сходную с пончиком структуру, это указывает на наличие модулированной жидкокристаллической мезофазы, которая впервые описана в предшествующем уровне техники. Уникальная структура также сходна со структурой клетки, где ее расположенное внутри ядро окружено пористой мембраной/оболочкой ядра. Пустые наноструктуры Примера 1 имеют
20 размеры, равные 160-900 нм, и толщину мембраны, равную 3-4 нм. Наличие диспергированных, тесно расположенных везикулярных структур обеспечивает дополнительную стабилизацию жидкокристаллических наночастиц путем образования слоя материала "покрытия", покрывающего упорядоченные наночастицы, это способствует их поддержанию в диспергированном состоянии
25 в водном растворе. Подобная пузырю наружная везикула играет роль защиты внутреннего нерегулярного нанослойного ядра.

30 Включение инсулина (Фиг. 1б и 1в) обеспечивает более существенную степень внутренней упорядоченности. Лиотропные жидкокристаллические наночастицы, содержащие захваченный инсулин, представляют собой удерживаемые наночастицы, обладающие регулярно упорядоченной внутренней

структурой, а также жидкокристаллические наночастицы, обладающие меньшей степенью внутренней упорядоченности (Фиг. 1б). Эти менее периодические, нерегулярные структуры сходны с "губчатыми" структурами (мезофаза L3) и состоят из наружного слоя, образованного из пересекающихся ламелей и кажущегося плотным внутреннего ядра, характеризующегося весьма неупорядоченной внутренней частью и отсутствием дальнего порядка и периодичности. Наноструктуры Примера 1, содержащие захваченный инсулин, имеют размер, равный 40-220 нм, кроме того, они сосуществуют с преобладающей группой мелких сферических везикул, не имеющих внутреннюю структуру и имеющих размеры, равные 15-330 нм. Лиотропные жидкокристаллические наноструктуры, содержащие захваченный инсулин, также сосуществуют с перфорированными, порообразными структурами, включающими множество внутренних перекрывающихся слоев и кажущегося плотным внутренним ядром, характеризующегося весьма неупорядоченной внутренней частью (Фиг. 1в). Их полные размеры находятся в диапазоне 130-550 нм, при этом толщина мембраны равна 3-4 нм.

Пример 2. Композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, состоящая из глицеринмоноолеата, натриевой соли 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты, сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$ и бычьего сывороточного альбумина, при массовом соотношении 20:2:5:0,5 на мл готовой композиции.

При умеренном нагревании (50°C) готовили 20 мг/мл раствор глицеринмоноолеата в очищенной воде. К раствору глицеринмоноолеата добавляли водный раствор натриевой соли 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты, затем водный раствор сополимера $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_{67}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{98}\text{OH}$, затем водный раствор бычьего сывороточного альбумина для получения двух новых наносистем при массовом соотношении компонентов в готовой композиции 20:2:5:0,5 мг на мл и 20:2:5:1,0 мг на мл соответственно. Смесь нагревали при 50°C в течение 5 мин, затем ее обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне до получения мутной дисперсии, затем с использованием зондового ультразвукового аппарата проводили 2 цикла обработки ультразвуком, каждый в течение 1 мин (амплитуда: 70, цикличность: 0,7), и с выдерживанием между циклами в состоянии покоя в течение 1 мин. Полученные дисперсии отжигали в течение 30 мин. Готовые

дисперсии являлись непрозрачными белыми и их хранили при комнатной температуре.

Средний гидродинамический диаметр (D_h), описывающий размер частиц и распределение частиц по размерам (индекс полидисперсности - PDI), для наночастиц, содержащихся в композиции Примера 2, определяли по методике динамического светорассеяния (DLS). ζ -Потенциал наночастиц определяли по методике электрофоретического светорассеяния (ELS). Результаты исследования физико-химических характеристик и морфологии наночастиц, полученные сразу после их приготовления, приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Средний гидродинамический диаметр (D_h), индекс полидисперсности (PDI) и ζ -потенциал композиций Примера 2

Параметр	Пустой наноситель	Композиция Примера 2 с массовым соотношением 20:2:5:0,5 мг на мл	Композиция Примера 2 с массовым соотношением 20:2:5:1,0 мг на мл
D_h (нм)	$138,0 \pm 0,6$	$160,0 \pm 6,5$	$176,0 \pm 4,0$
PDI	$0,320 \pm 0,011$	$0,480 \pm 0,014$	$0,480 \pm 0,018$
ζ -Потенциал (мВ)	$-10,0 \pm 0,5$	$-36,0 \pm 1,0$	$-45,0 \pm 2,0$

Содержащие наночастицы коллоидные суспензии, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают превосходной физико-химической стабильностью во времени, выражающейся в стабильности размера их частиц и распределения их частиц по размерам.

Морфологию композиций Примера 2 исследовали и количественно оценивали с помощью криогенной трансмиссионной электронной микроскопии (крио-ТЕМ). В присутствии бычьего сывороточного альбумина (Фиг. 2) не наблюдали существенное изменение морфологии по сравнению с соответствующей холостой наносистемой (Фиг. 1а). Кратко, в этом случае также наблюдали характерную двухслойную наноструктуру, включающую внутреннюю нерегулярную, перфорированную, порообразную структуру, включенную в наружную везикулу (Фиг. 2а). Везикулы, включающие нерегулярные структуры, обладают размерами, равными 200-800 нм, и толщиной мембраны, равной 3-4 нм, тогда как пустые везикулы обладают размерами, равными 10-600 нм, и толщиной мембраны, равной 3-4 нм (Фиг. 2б).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция в форме лиотропных жидкокристаллических наночастиц, содержащая глицеринмоноолеат, соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель, амфифильный блок-сополимер с химической формулой $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $2 \leq a \leq 150$ и $15 \leq b \leq 70$, и биологически активную макромолекулу, содержащую пептидные связи.

2. Композиция по п. 1, где соль C₆-C₁₂-жирной кислоты выбрана из щелочных солей октановой, декановой или додекановой кислоты, а ее производное выбрано из щелочных солей 8-((2-гидроксибензоил)амино)-октановой кислоты, предпочтительно натриевой соли октановой кислоты и 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты, более предпочтительно натриевой соли 8-((2-гидроксибензоил)амино)октановой кислоты.

3. Композиция по любому из п.п. 1 и 2, где амфифильный блок-сополимер с химической формулой $H(OCH_2CH_2)_a(OCH(CH_3)CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$, где $2 \leq a \leq 150$ и $15 \leq b \leq 70$, предпочтительно выбран из $60 \leq a \leq 150$ и $25 \leq b \leq 70$, более предпочтительно выбран из $95 \leq a \leq 105$ и $55 \leq b \leq 70$.

4. Композиция по любому из п.п. 1-3, где биологически активная макромолекула, содержащая пептидные связи, выбрана из ферментов, белков и гормонов, предпочтительно из лизоцима, бычьего сывороточного альбумина, инсулина, кальцитонина, октреотида, лираглутида, семаглутида и дилаглутида.

5. Композиция по любому из п.п. 1-4, где концентрация глицеринмоноолеата в композиции равна от 10 мг/мл до 100 мг/мл, предпочтительно от 20 мг/мл до 80 мг/мл, более предпочтительно 20 мг/мл.

6. Композиция по любому из п.п. 1-5, где массовое соотношение глицеринмоноолеат: соль C₆-C₁₂-жирной кислоты или ее производное, содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер в

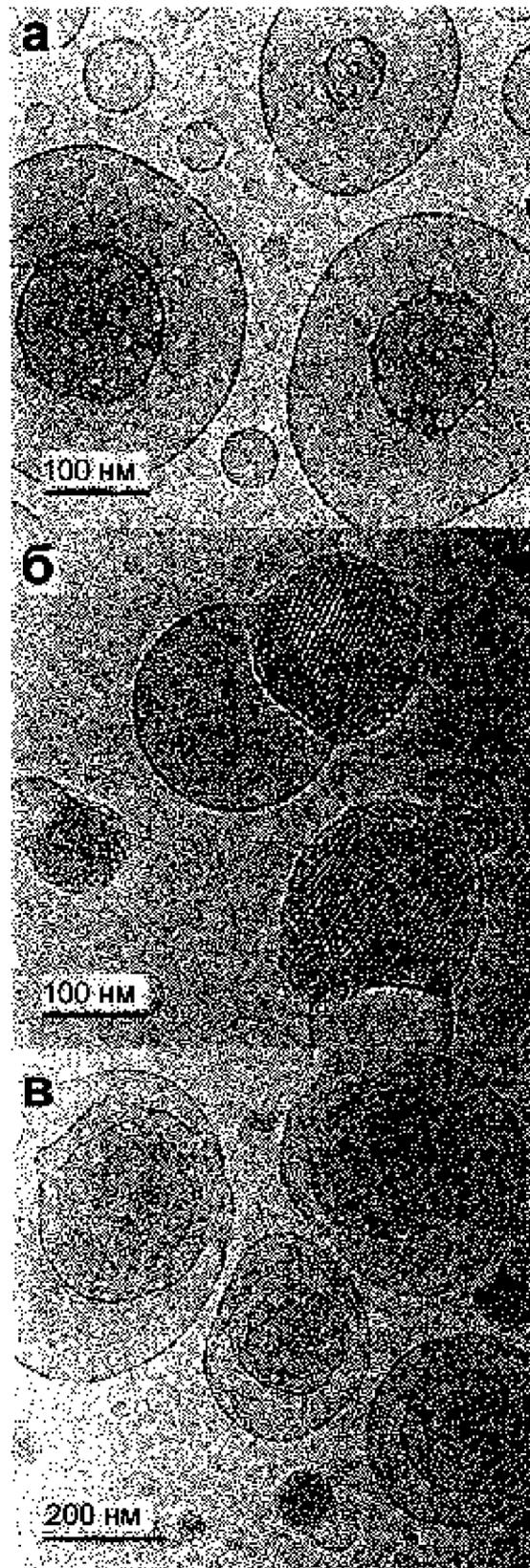
готовой композиции составляет $20:A:B$, где $1 \leq A \leq 10$ и $1 \leq B \leq 10$, предпочтительно составляет $2 \leq A \leq 4$ и $3 \leq B \leq 7$, более предпочтительно составляет $20:2:5$ или $20:4:5$.

5 7. Композиция по любому из п.п. 1-6, где концентрация биологически активной макромолекулы, содержащей пептидные связи, равна от 0,01 мг/мл до 10,0 мг/мл, предпочтительно от 0,1 мг/мл до 5,0 мг/мл в готовой композиции.

10 8. Композиция по любому из п.п. 1-7, где массовое соотношение глицеринмоноолеат : соль C_6 - C_{12} -жирной кислоты или ее производное содержащее ароматический заместитель : амфифильный блок-сополимер : биологически активная макромолекула, содержащая пептидные связи, в готовой композиции составляет $20:A:B:C$, где $1 \leq A \leq 10$, $1 \leq B \leq 10$ и $0,01 \leq C \leq 10$, где предпочтительно составляет $2 \leq A \leq 4$, $3 \leq B \leq 7$ и $0,1 \leq C \leq 5$, более
15 предпочтительно составляет $20:2:5:0,5$, или $20:2:5:1$, или $20:4:5:0,5$, или $20:4:5:1$.

20 9. Композиция по любому из п.п. 1-8, которая приготовлена вместе с фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями для перорального, назального, подкожного, внутривенного, внутривенного или местного введения, предпочтительно для перорального введения.

Фиг. 1



Фиг. 2

