

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032500

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28

(21) Номер заявки
201591860

(22) Дата подачи заявки
2014.03.31

(51) Int. Cl. C08B 37/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
C08L 5/00 (2006.01)

(54) УСИЛИТЕЛИ ВОДОРАСТВОРИМОСТИ НА ОСНОВЕ ГЛИКОГЕНА

(31) 13162453.8

(32) 2013.04.05

(33) EP

(43) 2016.02.29

(86) PCT/EP2014/056451

(87) WO 2014/161815 2014.10.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЦЕНДЕ КИМИКЕ РЬЮНИТЕ
АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО
А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
Руссо Винченцо, Либерати Элиза,
Тоньяни Серена (IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2006040335

US-A1-2012190726

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 October 2006 (2006-10-15), pages 193-199, XP027995507, ISSN: 0927-7757, [retrieved on 2006-10-15], scheme 1

US-B1-7446101

(57) Изобретение относится к полимерам на основе гликогена и их применению для повышения водорастворимости липофильных соединений, к комплексам указанных полимеров на основе гликогена с липофильными соединениями и к их применению для введения липофильных соединений, а также к фармацевтическим, нутрицевтическим и косметическим композициям, содержащим указанные комплексы.

B1

032500

032500

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к полимерным агентам повышения водорастворимости на основе гликогена, к комплексам, содержащим указанный полимер на основе гликогена и по меньшей мере одно липофильное соединение, и к применению указанных комплексов для введения липофильных соединений. В частности, изобретение относится к производным гликогена для применения в качестве агента, повышающего водорастворимость липофильных соединений, таких, например, как липофильные лекарственные средства или липофильные витамины.

Уровень техники

Большое число лекарственных средств и витаминов плохо или трудно растворимы в воде, так что подходящие формы применения, такие как растворы для капельных вливаний или для инъекций, готовят, используя другие полярные добавки, такие, например, как пропиленгликоль. Если молекула лекарственного средства содержит основные или кислотные группы, имеется дополнительная возможность повышения водорастворимости путем образования соли. Как правило, это приводит к снижению эффективности или к ослаблению химической стойкости. Из-за сдвига равновесного распределения лекарственное средство может лишь медленно проникать в липофильную мембрану в соответствии с концентрацией недиссоциированной фракции, тогда как ионная фракция может подвергаться быстрому гидролитическому расщеплению.

Водорастворимость лекарственного средства является одним из его наиболее важных физико-химических свойств. Низкая растворимость в воде потенциально может ограничить всасывание лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта, приводя к ненадлежащей и переменной биодоступности и токсичности для слизистой желудочно-кишечного тракта. Кроме того, на ранних стадиях фармацевтической разработки лекарственного средства плохая растворимость может затруднить проведение фармакологических, токсикологических и фармакокинетических исследований.

Биофармацевтическая классификационная система (Biopharmaceutics Classification System, или BCS) делит лекарственные средства на четыре класса в зависимости от характеристик их растворимости и проницаемости. Согласно BCS лекарственные средства с низкой растворимостью и высокой проницаемостью относятся к классу II, а лекарственные средства с низкой растворимостью и низкой проницаемостью относятся к классу IV.

Примерами классов лекарственных средств являются противоиные (противовирусные, противогрибковые, антибиотические и антипаразитарные) лекарственные средства, противоревматические, противоаллергические, противоопухолевые, противовоспалительные, гипотензивные, гипохолестеринемические, противоэпилептические, анальгетические, гипогликемические, аноректические, гипертонические средства, средства от ожирения, гормоны и синтетические гормоны.

Примерами лекарственных средств класса II являются, например, амидарон, аторвастатин, азитромицин, карбамазепин, карведилол, цефексим, хлорпромазин, цизаприд, ципрофлоксацин, циклоспорин, даназол, дапсон, диклофенак, дифлунизал, дигоксин, эритромицин, флурбипрофен, глипизид, глибурид, гризеофульвин, ибупрофен, индинавир, индометацин, итраконазол, кетоконазол, лансопризол, ловастатин, мебендазол, напроксен, нелфинавир, офлоксацин, оксапрозин, феназопиридин, фенитоин, пироксикам, ралоксифен, репаглинид, ритонавир, саквинавир, сиrolimus, спиронолактон, такролимус, талинолол, тамоксифен, терфенадин и тому подобное.

Примерами лекарственных средств класса IV являются, например, амфотерицин В, хлорталидон, хлоротиазид, колистин, ципрофлоксацин, доцетаксел, фуросемид, гидрохлоротиазид, мебендазол, метотрексат, неомицин, паклитаксел и тому подобное.

В последнее время более 40% новых химических соединений, разработанных в фармацевтической промышленности, являются липофильными и не могут завоевать рынок из-за их плохой водорастворимости. Таким образом, улучшение растворимости лекарственного средства остается одним из наиболее многообещающих аспектов процесса создания лекарственных средств, особенно для пероральных систем доставки лекарственного средства. Были разработаны различные подходы к решению проблем, связанных с плохой растворимостью лекарственного средства. Среди этих подходов большое внимание привлекло применение солюбилизаторов.

Каротиноиды используются в пищевой промышленности благодаря их питательным и антиоксидантным свойствам. Каротиноиды относятся к категории тетратерпеноидов (т.е. они содержат 40 атомов углерода, будучи образованными из четырех терпеновых звеньев, каждое из которых содержит 10 атомов углерода). Что касается их структуры, каротиноиды имеют форму полиеновой углеводородной цепи, которая иногда заканчивается кольцами и может содержать или не содержать дополнительно присоединенные атомы кислорода.

β -Каротин является каротиноидом с относительно высокой молекулярной массой, состоящей из восьми изопреновых звеньев, циклизованных на каждом конце. Многочисленные сообщения показывают, что β -каротин обладает биологическими свойствами, придающими защиту от сердечно-сосудистых расстройств, атеросклероза, дегенеративных глазных болезней, а также от патологий, коррелирующих с возрастом и онкологией. Водорастворимость этого углеводорода заметно ниже 1 мг/л. Пероральное

введение кристаллического β -каротина не приводит к эффективному уровню лекарственного средства в плазме крови.

Другими полезными каротиноидами, относящимися к классу (I) каротинов, являются α -каротин, γ -каротин, δ -каротин, ϵ -каротин, ликопен, фитоеен, фитофлуен и торулен. Кроме того, каротиноиды включают (II) ксантофиллы, такие как астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, диадиноксантин, диатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фукоксантин, лютеин, неоксантин, родоксантин, рубиксантин, виолаксантин и зеаксантин; (III) апокаротиноиды, такие как абсцизовая кислота, апокаротенал, биксин, кроцетин, лононы, перидинин; (IV) ретиноиды витамин А, такие как ретиналь, ретиноевая кислота и ретинол (витамин А); и (V) ретиноидные лекарственные средства, как ацитретин, адапален, алитретиноин, бексаротен, этретинат, фенретинид, изотретиноин, тазаротен и третиноин. Другими липофильными соединениями, структурно родственными каротиноидам, являются витамины/пищевые факторы, такие как другие жирорастворимые витамины, например витамины Е, D и К.

К сожалению, каротиноиды, а также липофильные соединения, структурно родственные каротиноидам, нелегко растворяются в кишечном соке, и поэтому их всасывание в тело часто довольно низкое.

Циклодекстрины широко применяются в качестве фармацевтических эксципиентов для повышения растворимости плохо растворимых в воде лекарственных средств через образование комплексов включения. Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев, соединенных α -1,4-связью, с гидрофобной внутренней частью, и обычно обозначаются как α -, β - или γ -циклодекстрины соответственно. В водных растворах циклодекстрины способны образовать комплексы включения с многими лекарственными средствами, принимая молекулу лекарственного средства или некоторые липофильные фрагменты молекулы в центральную полость. Во время образования комплекса не образуется или не разрывается никаких ковалентных связей, и молекулы лекарственного средства в комплексе быстро приходят в равновесие со свободными молекулами в растворе.

Циклодекстрины (например β -циклодекстрин) могут использоваться специально для повышения водорастворимости для парентеральных инъекций структурных аналогов каротиноидов. Использование циклодекстринов для повышения всасывания и биодоступности каротиноидов описано, например, в патентах US 7781572 и 7446101, в которых раскрываются пищевые добавки и мягкие желатиновые капсулы, содержащие комплекс циклодекстрина с каротиноидами.

Несмотря на достигнутые результаты, известные из уровня техники, продолжают исследования композиций и способов для повышения всасывания и биодоступности плохо растворимых в воде лекарственных средств, каротиноидов, а также липофильных соединений, структурно родственных каротиноидам.

Сущность изобретения

Заявители изобретения решили проблему создания новых усиливающих растворимость агентов, которые могут использоваться для повышения растворимости в воде липофильных соединений, таких как плохо растворимые в воде лекарственные средства, каротиноиды и соединения, структурно родственные им, с целью улучшения их всасывания в желудочно-кишечный тракт и их биодоступности, и с целью создания водных растворов для пероральных или инъектируемых лекарственных форм.

Неожиданно заявители настоящего изобретения обнаружили, что гликоген можно модифицировать так, чтобы получить новые полимеры на основе гликогена, которые можно использовать в качестве агентов, повышающих водорастворимость липофильных соединений.

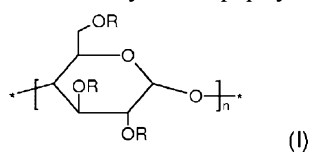
Заявители настоящего изобретения неожиданно обнаружили также, что новые полимеры на основе гликогена повышают водорастворимость каротиноидов на несколько порядков величины по сравнению с водорастворимостью каротиноидов, какие могут быть получены с натуральным гликогеном или имеющимися в продаже циклодекстринами.

Предпочтительно указанные новые полимеры на основе гликогена характеризуются низкой цитотоксичностью.

Заявители настоящего изобретения обнаружили, что новые полимеры на основе гликогена сохраняют характеристики биосовместимости природного полимера, из которого они были получены.

Заявители настоящего изобретения обнаружили также, что эти новые полимеры на основе гликогена способны образовывать комплексы с липофильными соединениями с широким диапазоном размеров и молекулярной массы.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к новым полимерам на основе гликогена, в частности настоящее изобретение относится к полимеру на основе гликогена, содержащему по меньшей мере одно повторяющееся звено следующей формулы (I)



где каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 1-12 атомами углерода, алкенильную группу с 2-12 атомами углерода, арилалкильную группу с 7-18 атомами углерода или арилалкенильную группу с 8-18 атомами углерода, причем алкильная или алкенильная цепь в указанных группах факультативно замещена гидроксильной группой и/или прерывается атомом кислорода, и арильный остаток в указанных группах факультативно замещен атомом галогена, при условии, что по меньшей мере одна из указанных групп R не является водородом; и

n представляет собой целое число, больше или равное 1.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к комплексу между вышеописанными полимерами на основе гликогена и липофильным соединением.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанное липофильное соединение является плохо растворяющимся в воде лекарственным средством, каротиноидом или липофильным соединением, структурно родственным каротиноиду.

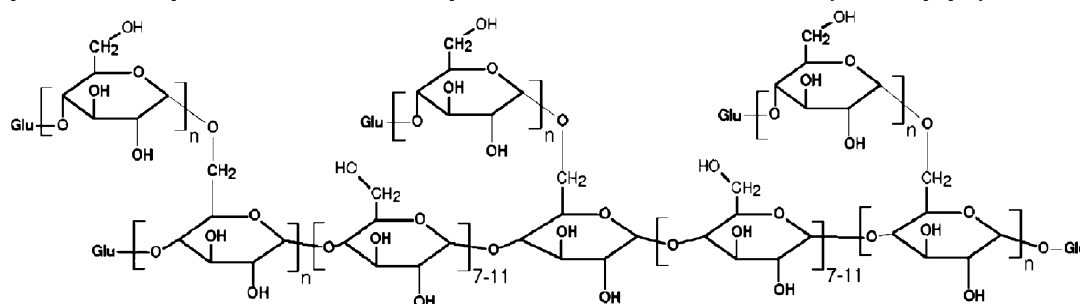
В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комплекс между вышеописанными полимерами на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к нутрицевтической композиции, содержащей комплекс между вышеописанными полимерами на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один нутрицевтически приемлемый эксципиент.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к косметической композиции, содержащей комплекс между вышеописанными полимерами на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один косметически приемлемый эксципиент.

Подробное описание изобретения

В настоящем описании и следующей формуле изобретения термин "гликоген" представляет собой, вообще говоря, гомополимер глюкозы, характеризующийся молекулярным весом по меньшей мере $2,7 \times 10^5$ Да и высокой степенью разветвления, причем мономеры глюкозы соединены в нем посредством связей α -(1,4) в линейные цепи, тогда как боковые ветви привиты посредством связей α -(1,6), обычно, но без ограничений, через каждые 7-11 мономеров глюкозы, как показано в следующей формуле:



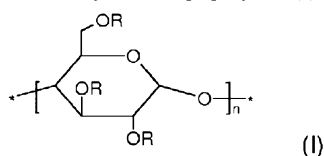
Для целей настоящего описания и следующей формулы изобретения выражение "на основе гликогена" используется, чтобы указать, что полимер включает вышеописанную гликогеновую структуру, причем одна или более гидроксильных групп дериватизированы, чтобы получить полимер согласно настоящему изобретению.

Для целей настоящего описания термин "дериватизированный" представляет собой образование группы простого эфира -OR, где R имеет значение, определенное в следующей формуле (I).

Для целей настоящего описания и следующей формулы изобретения выражение "повторяющееся звено" идентифицирует мономер, который присутствует по меньшей мере однократно в полимере согласно настоящему изобретению.

Для целей настоящего описания и следующей формулы изобретения термин "комплекс" представляет собой продукт, полученный в результате взаимодействия полимера на основе гликогена, согласно настоящему изобретению, с по меньшей мере одним липофильным соединением, через нековалентные взаимодействия (например, гидрофобное, p, электростатическое, ионное или ван-дер-ваальсово взаимодействие, образование водородных связей и т.п.).

В частности, настоящее изобретение относится к полимеру на основе гликогена, содержащему по меньшей мере одно повторяющееся звено следующей формулы (I)



где каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой

атом водорода, алкильную группу с 1-12 атомами углерода, алкенильную группу с 2-12 атомами углерода, арилалкильную группу с 7-18 атомами углерода или арилалкенильную группу с 8-18 атомами углерода, причем алкильная или алкенильная цепь в указанных группах факультативно замещена гидроксильной группой и/или прерывается атомом кислорода, и арильный остаток в указанных группах факультативно замещен атомом галогена, при условии, что по меньшей мере одна из указанных групп R не является водородом; и

n представляет собой целое число, больше или равное 1.

Алкильная группа, представленная символом R, предпочтительно является алкильной группой, содержащей от 2 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 9 атомов углерода, еще более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 4 до 8 атомов углерода.

Алкенильная группа, представленная символом R, предпочтительно является алкенильной группой, содержащей от 2 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 4 до 8 атомов углерода.

Арилалкильная группа, представленная символом R, предпочтительно является арилалкильной группой, содержащей от 8 до 16 атомов углерода, более предпочтительно от 8 до 14 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 10 до 14 атомов углерода.

Арилалкенильная группа, представленная символом R, предпочтительно является арилалкенильной группой, содержащей от 8 до 16 атомов углерода, более предпочтительно от 8 до 14 атомов углерода и наиболее предпочтительно от 10 до 14 атомов углерода.

Предпочтительно каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-10 атомами углерода или арилалкильную группу с 8-16 атомами углерода.

Более предпочтительно, каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-9 атомами углерода или арилалкильную группу с 8-14 атомами углерода.

Еще более предпочтительно, каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-8 атомами углерода или арилалкильную группу с 10-14 атомами углерода.

Подходящие примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 12 атомов углерода, включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, неогексил, н-гептил, изогептил, втор-гептил, н-октил, изооктил, н-нонил, изононил, н-децил, изодецил, н-ундецил, н-додецил и т.п.

В предпочтительном варианте осуществления алкильная группа, представленная символом R, содержит менее 6 атомов углерода, как, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил.

Подходящие примеры алкенильных групп, содержащих 2 до 12 атомов углерода, включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, н-пентенил, н-гексенил, н-деценил и т.п.

Подходящие примеры арилалкильных групп, содержащих от 7 до 18 атомов углерода, включают бензил, фенилэтил, фенилпропил, фенилизопропил, фенил-н-бутил, фенилизобутил, фенил-втор-бутил, фенил-трет-бутил, фенил-н-пентил, фенил-втор-пентил, фенил-3-пентил, фенилизопентил, фенилнеопентил, фенил-н-гексил, фенил-втор-гексил, фенилнеогексил, фенил-н-гептил, фенилизогептил, фенил-втор-гептил, фенил-н-октил, фенилизооктил, фенил-н-нонил, фенилизононил, фенил-н-децил, фенилизодецил, фенил-н-ундецил, фенил-н-додецил и т.п.

Подходящие примеры арилалкенильных групп, содержащих от 8 до 18 атомов углерода, включают фенилэтенил, фенилпропенил, фенил-н-бутенил, фенилизобутенил, фенил-н-пентенил, фенил-н-гексенил, фенил-н-деценил и т.п.

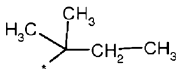
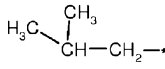
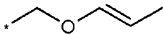

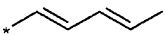
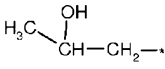
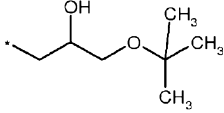
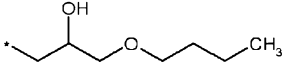
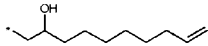
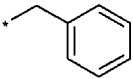
Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения один или более атомов водорода алкильной или алкенильной цепи вышеописанных групп может быть замещен гидроксильной группой или алкоксигруппой.

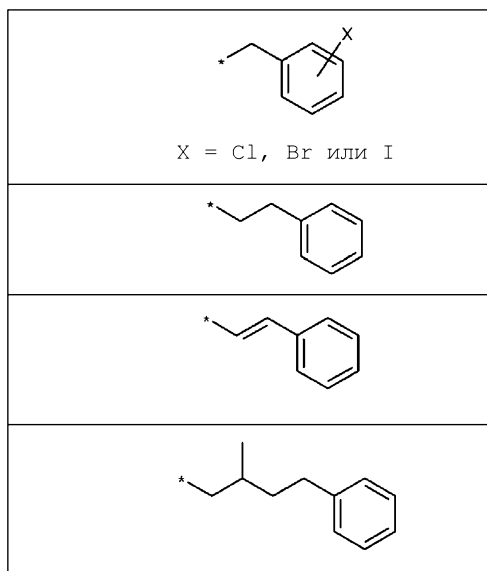
Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения один или более атомов углерода алкильной или алкенильной цепи вышеописанных групп может быть заменен на атом кислорода.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения один или более атомов водорода в арильном остатке вышеописанных групп может быть заменен на атом галогена, такой как атом хлора, атом фтора или атом йода.

Подходящие примеры групп R представлены в табл. А.

Таблица А

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





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








Символ *представляет собой связь с кислородом гликогена, как показано в формуле (I).

Гликоген, использующийся для получения полимеров на основе гликогена согласно настоящему изобретению, имеет молекулярную массу от примерно $2,7 \times 10^5$ до примерно $3,5 \times 10^6$ Да.

Полимеры на основе гликогена согласно настоящему изобретению имеют молекулярную массу, по существу, такую же или выше, чем молекулярная масса исходного гликогена, вследствие замещения части атомов водорода в гидроксильной группе глюкозных остатков группой R, которая определена выше.

Полимеры на основе гликогена согласно настоящему изобретению имеют ту же структурную основную цепь, что и исходный гликоген.

Гликоген, использующийся для получения полимеров согласно настоящему изобретению на основе гликогена, может быть получен одним из способов, известных в данной области.

Предпочтительно гликоген получают, как описано в международной патентной заявке WO 94/03502.

Предпочтительно указанный гликоген получают из видов *Mytilus edulis* и *Mytilus galloprovincialis*.

Другие источники гликогена, которые могут использоваться для целей настоящего изобретения, включают моллюски, такие как устрицы и *Crepidula fornicata*, а также богатые гликогеном органы позвоночных животных, такие как печень и мышцы.

Предпочтительно указанный гликоген, по существу, не включает соединений, содержащих азот и восстанавливающие сахара. Как используется в настоящем описании и нижеследующей формуле изобретения, выражение "по существу, не включает соединений, содержащих азот и восстанавливающие сахара", указывает, что содержание азота, измеренное по методу Kjeldahl, составляет менее 60 м.д., а содержание восстанавливающих сахаров, измеренное способом, предложенным F.D. Snell и Snell ("Colorimetric Methods of Analysis", New York, 1954, vol. 111, p. 204), составляет менее 0,25%.

Предпочтительно гликоген, использующийся согласно настоящему изобретению, характеризуется также содержанием углерода от примерно 44 до примерно 45%, молекулярной массой примерно $(2,5 \pm 0,1) \times 10^6$ Да, измеренным вискозиметрическим способом, и оптическим вращением $\alpha_D^{20} 197 \pm 2,0$ (с=1, в воде).

Более предпочтительно гликоген, использующийся согласно настоящему изобретению, является гликогеном Polglumyl™, производимым фирмой Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.

Специалист в данной области должен легко понять, что настоящее изобретение не направлено на создание новых классов соединений с терапевтической эффективностью как таковых. Напротив, настоящее изобретение относится к применению вышеописанного полимера на основе гликогена для образования комплекса с по меньшей мере одним липофильным соединением.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к комплексу между полимером на основе гликогена и липофильным соединением, в котором указанный полимер на основе гликогена содержит по меньшей мере одно повторяющееся звено (I), описанное ранее.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанное липофильное соединение является плохо растворимым в воде лекарственным средством, каротиноидом или липофильным соединением, структурно родственным к каротиноиду.

Предпочтительно указанное плохо растворимое в воде лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из лекарственных средств (i) класса II и класса (ii) согласно BCS. В соответствии с Руководством Биофармацевтической классификационной системы (Biopharmaceutics Classification System (BCS)), лекарственное вещество считается низкорастворимым и, тем самым, относится к классу II или IV

BCS, если максимальная дозировка не растворяется в количестве воды меньше 250 мл в диапазоне pH от 1 до 7,5.

Предпочтительно подходящими плохо растворимыми в воде лекарственными средствами, относящимися к классу II по BCS, являются амiodарон, аторвастатин, азитромицин, карбамазепин, карведилол, цефексим, хлорпромазин, цизаприд, ципрофлоксацин, циклоспорин, даназол, дапсон, диклофенак, дифлунизал, дигоксин, эритромицин, флурбипрофен, глипизид, глибурид, гризеофульвин, ибупрофен, индинавир, индометацин, итраконазол, кетоконазол, лансопризол, ловастатин, мебендазол, напроксен, нелфинавир, офлоксацин, оксапрозин, феназопиридин, фенитоин, пироксикам, ралоксифен, репаглинид, ритонавир, саквинавир, сиролimus, спиронолактон, такролимус, талинолол, тамоксифен, терфенадин и т.п.

Предпочтительно подходящими плохо растворимыми в воде лекарственными средствами, относящимися к классу IV по BCS, являются амфотерицин В, хлорталидон, хлоротиазид, колистин, ципрофлоксацин, доцетаксел, фуросемид, гидрохлоротиазид, мебендазол, метотрексат, неомицин, паклитаксел и т.п.

Предпочтительно указанный каротиноид или липофильное соединение, структурно родственное каротиноиду, выбрано из группы, состоящей из (i) каротинов, (ii) ксантофиллов, (iii) апокаротиноидов, (iv) ретиноидов витамина А, (v) ретиноидных лекарственных средств и (vi) других липофильных витаминов/пищевых факторов.

Предпочтительно подходящими каротиноидами, относящимися к классу (i) каротинов, являются α -каротин, β -каротин, γ -каротин, δ -каротин, ϵ -каротин, ликопен, фитоеин, фитофлуен и торулен.

Далее, каротиноиды включают (ii) ксантофиллы, такие как антраксантин, астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, диадиноксантин, диатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фуксоксантин, лютеин, неоксантин, родоксантин, рубиксантин, виолаксантин и зеаксантин; (iii) апокаротиноиды, такие как абсцисовая кислота, апокаротенал, биксин, кроцетин, лононы, перидинин; (iv) витамина А ретиноиды, такие как ретиналь, ретиноевая кислота и ретинол (витамин А); и (v) ретиноидные лекарственные средства, такие как ацитретин, адапален, алитретиноин, бексаротен, этретинат, фенретирид, изотретиноин, тазаротен и третиноин.

Другими липофильными соединениями, структурно родственными к каротиноидам, являются (vi) витамины/пищевые факторы, такие как другие жирорастворимые витамины, например витамины Е, D и К.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанный комплекс содержит указанное липофильное соединение в количестве от 0,1 до 90 мас.% от массы указанного полимера на основе гликогена.

Предпочтительно указанный комплекс содержит указанное липофильное соединение в количестве от 0,5 до 70 мас.% в расчете на массу указанного полимера на основе гликогена.

Более предпочтительно, указанный комплекс содержит указанное липофильное соединение в количестве от 1 до 50 мас.% в расчете на массу указанного полимера на основе гликогена.

Комплекс между полимером на основе гликогена и липофильным соединением может быть с успехом получен как фармацевтическая композиция.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей комплекс между полимером на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, причем указанный полимер на основе гликогена содержит по меньшей мере одно повторяющееся звено, представленное вышеописанной формулой (I).

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанное липофильное соединение представляет собой плохо растворимое в воде лекарственное средство, каротиноид или липофильное соединение, структурно родственное каротиноиду.

Предпочтительно указанное плохо растворимое в воде лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из описанных выше лекарственных средств (i) класса II и (ii) класса IV по BCS.

Предпочтительно указанный каротиноид или липофильное соединение, структурно родственное каротиноиду, выбрано из группы, состоящей из (i) каротинов, (ii) ксантофиллов, (iii) апокаротиноидов, (iv) ретиноидов витамина А, (v) ретиноидных лекарственных средств и (vi) других липофильных витаминов/пищевых факторов, которые описаны выше.

Термин "эксципиент" представляет собой любой агент, известный в данной области, подходящий для приготовления фармацевтической формы.

Примерами эксципиентов, подходящих согласно настоящему изобретению, являются консерванты, стабилизаторы, ПАВ, соли, регулирующие осмотическое давление, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, красители и т.п.

Указанная фармацевтическая композиция может быть приготовлена как единичная стандартная лекарственная форма согласно способам, известным в данной области.

Предпочтительно указанная фармацевтическая композиция предназначена для таких инъекций, как, например, водный раствор, суспензия или эмульсия, или может находиться в форме порошка для разведения для приготовления водного раствора, суспензии или эмульсии для внутривенного, внутримышеч-

ного, подкожного, трансдермального или внутривенного введения.

Альтернативно, указанная фармацевтическая композиция может находиться, например, в форме таблетки, капсулы, таблеток в оболочке, гранул, растворов и сиропов для перорального введения; медицинских пластырей, растворов, паст, кремов или мазей для трансдермального введения; суппозитория для ректального введения; стерильного раствора для аэрозольного введения; для мгновенного и замедленного высвобождения.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к нутрицевтической композиции, содержащей комплекс между определенными выше полимерами на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один нутрицевтически приемлемый эксципиент.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанное липофильное соединение является каротиноидом или липофильным соединением, структурно родственным каротиноиду, какие описаны выше.

Нутрицевтические композиции (например, пищевые продукты или натуральные пищевые добавки, предназначенные для употребления человеком и которые, как полагают, оказывают благоприятное воздействие на здоровье человека) широко применяются благодаря их профилактическим и медицинским качествам.

Такие нутрицевтические композиции могут содержать один элемент или, альтернативно, могут содержать сложные комбинации веществ, приводя к нутрицевтике, обеспечивающему особые преимущества.

Нутрицевтические композиции могут иметь форму полноценного продукта питания, пищевой добавки, питательного раствора для желудочно-кишечного введения, например для введения в кишечник через назогастральный или назоэнтеральный зонд, питательного раствора для парентерального введения или пищевого продукта или добавки для страдающих диабетом.

Нутрицевтически приемлемые эксципиенты, используемые в нутрицевтических композициях согласно настоящему изобретению, могут улучшить их внешний вид, привлекательность и сохранность, как, например, красители, консерванты, антиоксиданты, регуляторы кислотности, загустители, стабилизаторы, эмульгаторы, усилители вкуса, ароматизаторы, увлажнители и подсластители.

В пятом аспекте настоящее изобретение относится к косметической композиции, содержащей комплекс между вышеописанными полимерами на основе гликогена и липофильным соединением и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанное липофильное соединение является каротиноидом или липофильным соединением, структурно родственным к каротиноиду, как описано выше.

Косметическая композиция согласно изобретению содержит жидкие или полутвердые рецептуры.

Жидкие композиции для косметического применения согласно настоящему изобретению содержат растворы, эмульсии, микроэмульсии, лосьоны, пены, молочко, масла, миорелаксанты или суспензии с самой разной вязкостью.

Жидкие композиции могут быть, например, водными растворами, водно-спиртовыми растворами, растворами в масле, эмульсиями, полученными диспергированием масляной фазы в водной фазе ("масло-в-воде") или наоборот, водной фазы в масляной фазе ("вода-в-масле"), и суспензиями, полученными диспергированием дисперсной фазы, содержащей твердые частицы, в дисперсионной среде, обычно представляющей собой водный или масляный раствор, имеющий определенную вязкость.

Полутвердые композиции для косметического применения согласно настоящему изобретению содержат кремы, гели, помады, мази, крем-гели, карандаши и воски.

Составы для косметического применения согласно настоящему изобретению могут содержать различные косметически приемлемые добавки или наполнители, которые полезны для приготовления косметических продуктов и известны специалистам в данной области, такие, например, как эмульгаторы, гидратанты, растворители, смягчители, стабилизаторы, регуляторы вязкости, консерванты, смазки, секвестранты или хелатообразующие агенты, наполнители, ароматизирующие добавки, духи, поглотители, красящие вещества и замутнители, антиоксиданты, растительные экстракты и масла, витамины, вспениватели, эфирные масла, вещества, активные к кератину, и аминокислоты.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, однако никоим образом его не ограничивают.

Примеры

Пример 1. Получение полимеров на основе гликогена, содержащих звено (I).

Гликоген Polglumyt® (5 г; 30,86 ммоль глюкозы) сушили в вакууме при 60°C несколько дней, чтобы удалить физически адсорбированную воду. После охлаждения до комнатной температуры полимер растворяли в атмосфере азота в сухом диметилсульфоксиде (100 мл) в двугорлой колбе с круглым дном, снабженной магнитной мешалкой и дефлегматором.

Затем добавляли гидрид натрия (NaH) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли реагент (R-X) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Количества гидроксида натрия и реагента R-X, выраженные в миллимолях, приведены в табл. 1.

На следующий день добавляли 300 мл этанола и смесь центрифугировали. Осадок собирали и дважды промывали 100 мл этанола, центрифугировали и собирали твердый продукт. Полученную твердую субстанцию растворяли в воде (150 мл) и в заключение подвергали диализу в трубках из регенерированной целлюлозы (отсечение 15000) по отношению к дистиллированной воде до достижения постоянной проводимости (равной примерно 2-3 мкСм). Полученный раствор фильтровали через фильтр 0,45 мкм, концентрировали в вакууме и, наконец, сушили вымораживанием. Выходы продуктов синтеза приведены в табл. 1.

Таблица 1

Полимер	Код по АР	ммоль NaOH	Реагент (RX)	ммоль RX	Выход (%)
1	AP104	46,30	1-хлоргексан	3,09	75
2	AP105	61,73	1-хлоргексан	6,17	75
3	AP106	84,50	1-хлоргексан	10,80	80
4	AP107	105,73	1-хлоргексан	15,43	65
5	AP110	105,73	1-хлоргексан	30,86	70
6	AP111	123,46	1-хлоргексан	46,29	75
7	AP112	46,29	бензилбромид	3,09	75
8	AP113	61,73	бензилбромид	6,17	65

Гликоген Polglumyt® (5 г; 30,86 ммоль глюкозы) растворяли в 31 мл 1н. раствора NaOH в двугорлой колбе с круглым дном, снабженной магнитной мешалкой и дефлегматором. По завершении растворения смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч.

Затем добавляли реагент (R-X) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Количества реагента R-X, выраженные в миллимолях реагента, приведены в табл. 2.

На следующий день нагревание прекращали и смесь оставляли остывать до комнатной температуры. Затем неочищенный продукт реакции медленно вливали в 200 мл ацетона. По окончании добавления полученную суспензию перемешивали примерно 30 мин. После прекращения перемешивания смесь оставляли отстаиваться до отделения супернатанта, а преципитат собирали.

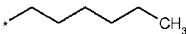
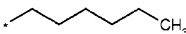
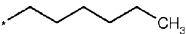
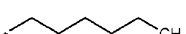
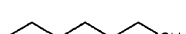
Супернатант отбрасывали, а полученный преципитат дважды промывали ацетоном (100 мл). Полученную в результате твердую субстанцию отфильтровывали, растворяли в 200 мл дистиллированной воды, доводили до нейтрального pH с помощью 1н. раствора HCl и, наконец, подвергали диализу в трубках из регенерированной целлюлозы (отсечение 15000) по отношению к дистиллированной воде до достижения постоянной проводимости (равной примерно 2-3 мкСм). Полученный раствор фильтровали через фильтр 0,45 мкм, концентрировали в вакууме и, наконец, сушили вымораживанием. Выходы продуктов синтеза приведены в табл. 2.

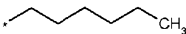
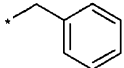
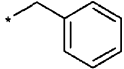
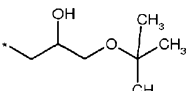
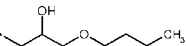
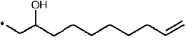
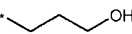
Таблица 2

Полимер	Код АР	Реагент (RX)	ммоль RX	Выход (%)
9	AP2	трет-бутилглицидиловый эфир	30,86	70
10	AP4	бутилглицидиловый эфир	30,86	75
11	AP15	1,2-эпоксид-9-децан	30,86	75
12	AP22	3-хлор-1-пропанол	30,86	70

В табл. 3 приводятся данные ¹H-ЯМР анализа (D₂O) или данные ИК-анализа синтезированных выше соединений 1-12.

Таблица 3

Полимер	Код АР	R	Данные ^1H -ЯМР (D_2O) или ИК-анализа
1	AP104		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)
2	AP105		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)
3	AP106		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)
4	AP107		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)
5	AP110		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)

6	AP111		^1H -ЯМР: δ м.д.: 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, аномерный Н)
7	AP112		^1H -ЯМР: δ м.д.: 3,6-4,5 (мультиплет), 4,90-6,05 (мультиплет, аномерный Н), 7,76 (ароматический Н)
8	AP113		^1H -ЯМР: δ м.д.: 3,6-4,5 (мультиплет), 4,90-6,05 (мультиплет, аномерный Н), 7,75 (ароматический Н)
9	AP2		^1H -ЯМР: δ м.д. 1,26 (CH_3), 3,35-4,1 (мультиплет), 5,25-5,85 (мультиплет аномерный Н)
10	AP4		^1H -ЯМР: δ м.д. 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, аномерный Н)
11	AP15		^1H -ЯМР: δ м.д. 1,0-2,6 (мультиплет), 3,45-4,65 (мультиплет), 5,05-6,25 (мультиплет)
12	AP16		^1H -ЯМР: δ м.д. 1,84 ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,25-4,25 (мультиплет), 5,25-5,80 (мультиплет, аномерный Н)

Пример 2. Оценка повышения растворимости.

Было приготовлено 12 водных растворов, содержащих 5 мг/мл каждого соединения, синтезированного в примере 1. Суспензии оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Были получены растворы А-Н.

Аналогично, было приготовлено четыре водных раствора, содержащих 5 мг/мл соединения из табл. 4. Суспензии оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Были получены растворы О-Р.

Таблица 4

Соединение	Название
13	натуральный гликоген (Polglumyt®)
14	α -циклодекстрин (CAVAMAX W8)
15	β -циклодекстрин (CAVAMAX W7)
16	HP- β -циклодекстрин (CAVASOL W7 HP)

Избыточное количество β -каротина (5 мг/мл) добавляли к 1 мл каждого раствора А-Р. Суспензию перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, используя лабораторную мешалку. Концентрацию (в мг/мл) растворенного β -каротина определяли анализом ВЭЖХ. Образцы для хроматографического анализа готовили путем фильтрации через фильтр МСЕ с размером пор 0,45 мкм.

Хроматографическая система (Waters) состояла из модуля подачи растворителя (модель Alliance e2695), спектрофотометрического УФ-детектора с переменной длиной волны (модель 2489) и системой сбора и управления хроматографическими данными (Empower). Использовали колонку X-Bridge™ Shield RP18 (4,6×150 мм). Был разработан подходящий метод ВЭЖХ-анализа для определения количества лекарственного средства в растворе.

Элюирование проводили изократически, используя смесь ацетонитрил/метиленхлорид в массовом соотношении 89:11 при скорости течения 1,5 мл/мин. Поглощение измеряли при 450 нм, и вводимый объем составлял 5 мкл. В этих условиях хроматографии β -каротин элюировал примерно через 5,5 мин.

Для калибровочной кривой готовили следующим образом стандартные растворы β -каротина, разбавляя маточный раствор диметилсульфоксидом: 1,145 мг β -каротина растворяли в 550 мкл метиленхлорида и добавляли в 18,32 мл диметилсульфоксида (конечная концентрация β -каротина составляла 0,0607 мг/мл). Маточный раствор разбавляли диметилсульфоксидом, чтобы получить стандартные растворы с уменьшающейся концентрацией, до достижения концентрации β -каротина $9,5 \times 10^{-4}$ мг/мл. Калибровочную кривую строили, используя отношение площади пика анализируемого вещества к концентрации стандартных растворов, подвергаемых хроматографии в тех же условиях, что и образцы.

Соответствующее разбавление каждого образца проводили диметилсульфоксидом так, чтобы конечная концентрация β -каротина находилась в пределах линейного участка калибровочной кривой до введения в колонку ВЭЖХ.

Количество β -каротина (мг/мл) рассчитывали, вводя площадь пика анализируемого вещества в уравнение для подгонки калибровочной кривой и умножая результат на коэффициент разбавления.

Растворимость в воде (мг/мл) β -каротина в присутствии соединений по настоящему изобретению (образцы 1-12) и в присутствии натурального гликогена (образец 13) или циклодекстринов (образцы 14-16) приведены в табл. 5.

Таблица 5

Раствор	Соединение	Растворимость
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
N	12	0,01
O	13	0,00
P	14	0,01
Q	15	0,00
R	16	0,05

Гексильные и бензильные производные гликогена (соединения 1-8) привели к самому большому повышению растворимости β -каротина. Они повысили водорастворимость лекарственного средства на несколько порядков величины по сравнению с циклодекстринами. Результаты были подтверждены внешним видом растворов. Смешивание β -каротина с гексильными и бензильными производными гликогена давало прозрачный оранжевый раствор, тогда как растворы циклодекстрина были бесцветными. Только в растворе HP- β -циклодекстрин (образец 16) наблюдался бледно-розовый цвет, но интенсивность цвета была ниже, чем наблюдаемая с растворами соединений по настоящему изобретению.

Натуральный гликоген не улучшал растворимость β -каротина. Соединения 10 и 11 приводили к более низкому увеличению растворимости β -каротина, а соединения 9 и 12 давали самое незначительное повышение растворимости β -каротина.

Полученные результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению способны повысить растворимость β -каротина.

Пример 3. Оценка повышения растворимости.

Избыточное количество астаксантина (1 мг/мл) добавляли в 1 мл каждого раствора A-R, полученного как для примера 2. Суспензию перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре, используя лабораторную мешалку. Концентрацию (мг/мл) растворенного астаксантина определяли анализом ВЭЖХ. Образцы для хроматографического анализа готовили путем фильтрации через фильтр MCE с

размером пор 0,45 мкм.

Хроматографическая система (Waters) состояла из модуля подачи растворителя (модель Alliance e2695), спектрофотометрического УФ-детектора с переменной длиной волны (модель 2489) и системой сбора и управления хроматографическими данными (Empower). Использовали колонку X-Bridge™ Shield RP18 (4,6×150 мм). Был разработан подходящий аналитический метод ВЭЖХ для определения количества астаксантина в растворе.

Элюирование проводили как градиентное элюирование, используя смесь ацетонитрил/тетрагидрофуран в массовом соотношении 70:30 в канале А и воду в канале В. Скорость течения составляла 1 мл/мин. Параметры градиентного элюирования были следующими:

Время (мин)	% А	% В	Примечание
0:00–7:00	75	25	Изократическое элюирование
7:00–8:00	75→50	25→50	Градиент элюирования в течение 1 минуты
8:00–12:00	50	50	Изократическое элюирование
12:00–13:00	50→75	50→25	Градиент элюирования в течение 1 минуты
13:00–15:00	75	25	Изократическое элюирование

Поглощение измеряли при 489 нм, и вводимый объем составлял 6 мкл. В этих условиях хроматографии астаксантин элюировал через примерно 4,0 мин.

Для калибровочной кривой готовили следующим образом стандартные растворы астаксантина, разбавляя маточный раствор диметилсульфоксидом: 4 мг астаксантина растворяли в 4 мл диметилсульфоксида. Маточный раствор разбавляли диметилсульфоксидом, чтобы получить стандартные растворы с уменьшающейся концентрацией, до достижения концентрации астаксантина $9,7 \times 10^{-4}$ мг/мл. Калибровочную кривую строили, используя отношение площади пика анализируемого вещества к концентрации стандартного раствора, подвергнутого хроматографии в тех же условиях, что и образцы.

Соответствующее разбавление каждого образца проводили диметилсульфоксидом так, чтобы конечная концентрация астаксантина находилась в пределах линейного участка калибровочной кривой до введения в колонку ВЭЖХ.

Количество астаксантина (мг/мл) рассчитывали, вводя площадь пика анализируемого вещества в уравнение для подгонки калибровочной кривой и умножая результат на коэффициент разбавления.

Растворимость в воде (мг/мл) астаксантина в присутствии соединений по настоящему изобретению (образцы 1-12) и в присутствии натурального гликогена (образец 13) или циклодекстринов (образцы 14-16) приведены в табл. 6.

Таблица 6

Раствор	Соединение	Растворимость
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

Все исследуемые соединения повышали растворимость астаксантина в воде на несколько порядков величины по сравнению с циклодекстринами. Результаты подтверждались внешним видом растворов. Смешивание астаксантина с производными гликогена давало прозрачный красный раствор, тогда как растворы циклодекстрина были бесцветными.

Натуральный гликоген не улучшал растворимость астаксантина. В этом случае соединения 9-12 показывали результаты, сравнимые с результатами для соединений 1-8.

Эти результаты демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению способны повышать растворимость астаксантина.

Пример 4. Оценка вязкости.

Было приготовлено 12 водных растворов, содержащих 10 мг/мл (1 мас./мас.%) каждого соединения, синтезированного в примере 1. Суспензии оставляли перемешиваться в течение 24 ч. Получали растворы А'-N'.

Измерения вязкости проводили на ротационном реометре марки Bohlin Gemini 150, управляемом программой Bohlin R6 40.5.32, имеющем геометрию с конусом и пластинкой 2°/55 мм, термостатически поддерживаемым термоэлектрическим элементом фирмы Bohlin при 25°C, и осуществляли в режиме "контролируемого напряжения" в диапазоне напряжений сдвига от 1 до 5 Па. Например, в табл. 7 приводятся значения вязкости для различных производных, измеренные при единственном значении напряжения сдвига 2,5 Па.

Растворы А'-N' показывают очень низкие значения вязкости, все вблизи 1-2 мПа·с, как приведено в следующей табл. 7.

Такие низкие вязкости растворов, полученных с соединениями по настоящему изобретению, делают эти соединения идеальными усилителями растворимости для инъектируемых композиций.

Таблица 7

Раствор	Соединение	Вязкость при 2,5 Па (мПа·с)
А'	1	1,90
В'	2	1,94
С'	3	1,89
Д'	4	1,95
Е'	5	1,96
Ф'	6	1,95
Г'	7	2,01
Н'	8	1,95
І'	9	1,93
Л'	10	1,94
М'	11	1,95
N'	12	1,93

Пример 5.

Следующие табл. 8-10 показывают частные примеры композиций согласно изобретению.

Таблица 8

Фармацевтическая композиция. Таблетка

Ингредиент	Единицы	Количество
Бета-каротин	мг	10
Соединение 1	мг	90
Микрокристаллическая целлюлоза	мг	160
Крахмал	мг	39
Стеарат магния	мг	1

Таблица 9

Нутрицевтическая композиция. Порошок для растворения
примерно в 100 мл воды

Ингредиент	Единицы	Количество
Бета-каротин	мг	30
Соединение 1	мг	200
Мальтодекстрин	г	20
Декстроза	г	10
Белки	г	10
Глютамин	г	2
Магний	мг	25
Натрий	мг	345
Калий	мг	145
Хлориды	мг	130
Глюкозамин	мг	200
Витамин В1	% RDA	50%
Витамин В2	% RDA	50%
Витамин В5	% RDA	50%
Витамин В6	%RDA	50%
Витамин В12	% RDA	50%
Витамин А	% RDA	50%
Витамин С	% RDA	50%
Витамин Е	% RDA	50%

RDA - рекомендованная диетическая норма.

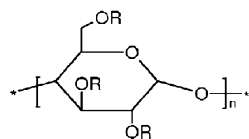
Таблица 10

Косметическая композиция. Крем, 100 г

Ингредиент	Единицы	Количество
Бета-каротин	г	0,2
Соединение 1	г	1
Цетостеариловый спирт	г	5
Натрий цетостеарилсульфат	г	0,5
Диметикон 350 CST	г	0,5
Метил-п-гидроксibenзоат	г	0,18
Пропил-п-гидроксibenзоат	г	0,02
Вода	г	92,6

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полимер на основе гликогена, содержащий по меньшей мере одно повторяющееся звено, представленное мономером формулы (I)



(I)

где каждая из групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 1-9 атомами углерода, алкенильную группу с 4-12 атомами углерода, арилалкильную группу с 7-18 атомами углерода или арилалкенильную группу с 10-14 атомами углерода, при условии, что по меньшей мере одна из указанных групп R не является водородом; и

n представляет собой целое число больше 1, и

полимер на основе гликогена имеет молекулярную массу по меньшей мере $2,7 \times 10^5$ Да.

2. Полимер на основе гликогена по п.1, причем алкильная группа содержит от 2 до 8 атомов

углерода.

3. Полимер на основе гликогена по п.1, причем алкильная группа содержит от 4 до 8 атомов углерода.

4. Полимер на основе гликогена по п.1, причем арилалкильная группа содержит от 8 до 16 атомов углерода.

5. Полимер на основе гликогена по п.1, причем арилалкильная группа содержит от 8 до 14 атомов углерода.

6. Полимер на основе гликогена по п.1, причем арилалкильная группа содержит от 10 до 14 атомов углерода.

7. Полимер на основе гликогена по п.1, причем каждая из указанных групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-9 атомами углерода или арилалкильную группу с 8-16 атомами углерода.

8. Полимер на основе гликогена по п.1, причем каждая из указанных групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-8 атомами углерода или арилалкильную группу с 8-14 атомами углерода.

9. Полимер на основе гликогена по п.1, причем каждая из указанных групп R, которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой атом водорода, алкильную группу с 2-8 атомами углерода или арилалкильную группу с 10-14 атомами углерода.

10. Полимер на основе гликогена по п.1, причем гликоген, использующийся для получения полимера на основе гликогена, имеет молекулярную массу от примерно $2,7 \times 10^5$ до примерно $3,5 \times 10^6$ Да.

11. Полимер на основе гликогена по п.1, причем гликоген, использующийся для получения полимера на основе гликогена, имеет молекулярную массу примерно $(2,5 \pm 0,1) \times 10^6$ Да.

12. Полимер на основе гликогена по п.1, где в алкильной или алкенильной группе один или более атомов водорода замещены гидроксильной группой или алкоксигруппой.

13. Полимер на основе гликогена по п.1, где в указанных алкильной или алкенильной группах один или более атомов углерода заменены на атом кислорода.

14. Полимер на основе гликогена по п.1, где в арильной группе один или более атомов водорода заменены на атом галогена.

15. Комплекс между полимером на основе гликогена по любому из предыдущих пунктов и липофильным соединением, выбранным из группы, содержащей плохо растворимое в воде лекарственное средство, каротиноид или липофильное соединение, структурно родственное каротиноиду.

16. Комплекс по п.15, причем плохо растворимое в воде лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из (i) лекарственных средств класса II по BCS и (ii) лекарственных средств класса IV по BCS.

17. Комплекс по п.16, причем лекарственное средство класса II по BCS выбрано из группы, состоящей из амиодарона, аторвастатина, азитромицина, карбамазепина, карведилола, цефексима, хлорпромазина, цизаприда, ципрофлоксацина, циклоспорины, даназола, дапсона, диклофенака, дифлунизала, дигоксина, эритромицина, флурбипрофена, глипизиды, глибурида, гризеофульвина, ибупрофена, индинавира, индометацина, итраконазола, кетоконазола, лансопразола, ловастатина, мебендазола, напроксена, нелфинавира, офлоксацина, оксапрозина, феназопиридина, фенитоина, пироксикама, ралоксифена, репаглинида, ритонавира, саквинавира, сиролимуза, спиронолактона, такролимуса, талинолола, тамоксифена и терфенадина.

18. Комплекс по п.16, причем лекарственное средство класса IV по BCS выбрано из группы, состоящей из амфотерицина В, хлорталидона, хлоротиазида, колистина, ципрофлоксацина, доцетаксела, фуросемида, гидрохлоротиазида, мебендазола, метотрексата, неомицина и паклитаксела.

19. Комплекс по п.15, причем липофильное соединение выбрано из группы, содержащей (i) каротины, (ii) ксантофиллы, (iii) апокаротиноиды, (iv) витамин А ретиноиды, (v) ретиноидные лекарственные средства и (vi) другие липофильные витамины/пищевые факторы.

20. Комплекс по п.19, причем (i) каротины выбраны из группы, содержащей α -каротин, β -каротин, γ -каротин, δ -каротин, ϵ -каротин, ликопен, фитостерин, фитостерин и торулен.

21. Комплекс по п.19, причем (ii) ксантофиллы выбраны из группы, содержащей антраксантин, астаксантин, кантаксантин, цитранаксантин, криптоксантин, диадиноксантин, диатоксантин, диноксантин, флавоксантин, фукоксантин, лютеин, неоксантин, родоксантин, рубиксантин, виолаксантин и зеаксантин.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая (i) комплекс между полимером на основе гликогена по любому из пп.1-14 и липофильным соединением, выбранным из группы, содержащей плохо растворимые в воде лекарственные средства, и (ii) по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

23. Нутрицевтическая композиция, содержащая (i) комплекс между полимером на основе гликогена по любому из пп.1-14 и липофильным соединением, выбранным из группы, содержащей каротиноиды или липофильные соединения, структурно родственные к каротиноидам, и по меньшей мере один нутри-

цветически приемлемый эксципиент.

24. Косметическая композиция, содержащая (i) комплекс между полимером на основе гликогена по любому из пп.1-14 и липофильным соединением, выбранным из группы, содержащей каротиноиды или липофильные соединения, структурно родственные к каротиноидам, и (ii) по меньшей мере один косметически приемлемый эксципиент.

25. Применение полимеров на основе гликогена по любому из пп.1-14 для повышения растворимости в воде липофильных соединений.

26. Применение комплекса между полимером на основе гликогена по любому из пп.1-14 и липофильным соединением для введения липофильных соединений.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
