



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108478** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 47/00**  
**A61P 17/00**  
**A61K 9/127** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 03401</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Крун Хенк-Андре (US),</b> <b>Генрі Вільям (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.08.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТАРГЕТЕД ДЕЛІВЕРІ ТЕКНОЛОДЖІС</b> <b>ЛІМІТЕД,</b> Palazzo Pietro Stiges, 90 Strait Street, Valleta, Malta (MT)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.05.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр.</b> <b>№177</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/235,992,</b> <b>61/314,476,</b> <b>61/320,154</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 5853753 A, 29.12.1998 US 2007238708 A1, 11.10.2007 US 5498607 A 12.03.1996 US 20080268042 A1, 30.10.2008 US 20090060990 A1, 05.03.2009 US 20070042008 A1, 22.02.2007
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>21.08.2009,</b> <b>16.03.2010,</b> <b>01.04.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.06.2012, Бюл.№ 12</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.05.2015, Бюл.№ 9</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2010/046245,</b> <b>20.08.2010</b>	

**(54) СКЛАДИ У ВИГЛЯДІ ВЕЗИКУЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ДЕРМАТОЗІВ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до складу у вигляді везикул для лікування запальних дерматозів, що містить один або більше фосфоліпідів й одну або більше неіоногенних поверхнево-активних речовин під час відсутності якого-небудь фармацевтично активного агента, відмінного від ліпиду та поверхнево-активної речовини. Винахід також належить до способу лікування запальних дерматозів та упакування заявленого складу.

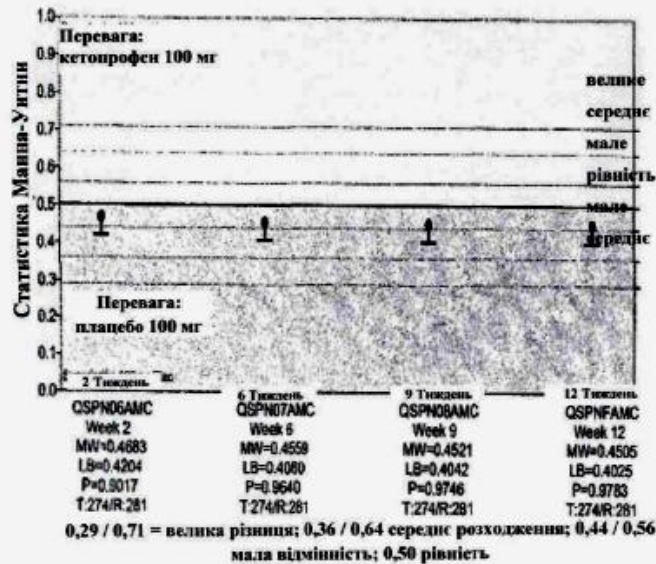
UA 108478 C2

### Статистика Манна-Уїтні і безперервний аналіз пацієнтів

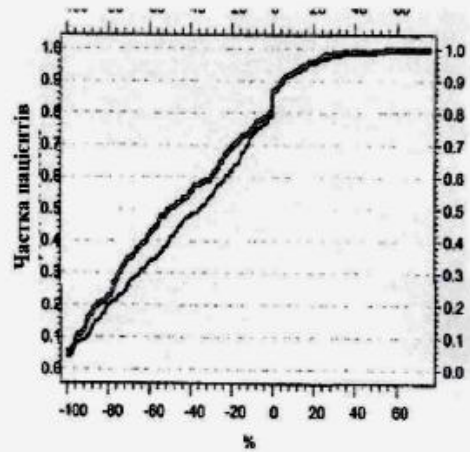
Підшкала болю WOMAC з поправкою  
на знеболюючі засоби [показник]  
Зміна щодо початкового рівня (до-після);  
зім'яаний ВОСР

Кетопрофен (тестований) 100 мг в порівнянні з плацебо (еталон) 100  
мг - набір даних: рандомізований

U-критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні, односторонній, 97,5% CI



Підшкала болю WOMAC з поправкою на  
знеболюючі засоби [показник]  
Кетопрофен (тестований) 100 мг  
в порівнянні з плацебо (еталон) 100 мг  
набір даних: рандомізований  
Функція емпіричного розподілу



Тест/еталон при -80; 20,07% / 23,13%;  
при -50; 41,2

Фіг. 1

[0001] Дана заявка претендує на пріоритет на підставі попередньої заявки США 61/235992, поданої 21 серпня 2009 року, попередньої заявки США 61/314476, поданої 16 березня 2010 року, і попередньої заявки США 61/320154, поданої 1 квітня 2010 року, повний зміст кожної з яких включений у даний опис за допомогою посилання.

## 5 1. ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

[0002] Даний винахід відноситься до складів фосфоліпідів і поверхнево-активних речовин і до застосування зазначених складів для доставки жирних кислот для лікування розладів, таких як розлади метаболізму жирних кислот, включаючи дефіцит незамінних жирних кислот; болю або запалення, або остеоартриту, зокрема, для лікування болю в глибоких тканинах; астми, бронхоспазму, атеротромботичних серцевосудинних розладів, венозних тромботичних розладів, запальних дерматозів (наприклад, атопічної екземи, дисгідротичної екземи рук, псоріазу бляшкового типу, себорейної екземи та звичайних вугрів) і дисменореї.

## 2. РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0003] У патенті США 6165500 (Cevc) описаний "препарат для застосування агентів ... оснащений мембраноподібними структурами, які складаються з одного або декількох шарів амфіфільних молекул або амфіфільної речовини-носія, зокрема, для переносу агента в і через природні бар'єри, такі як шкіра і схожі тканини". Реферат. Дані трансферсами "складаються з одного або декількох компонентів, зазвичай суміші з основних речовин, однієї або декількох речовин, активних відносно межі, і агентів". Стовп. 5, рядки 28-30. Згідно з патентом США 6165500, "ліпіди та інші амфіфільні речовини являють собою найбільш підходящі основні речовини; поверхнево-активні речовини або підходящі розчинники являють собою кращий вибір з точки зору речовин, активних відносно межі, і всі вони можуть бути змішані з агентами в певних пропорціях, які залежать як від вибору початкових речовин, так і від їх абсолютної концентрації". Стовп. 5, рядки 30-35.

[0004] У публікації заявки на патент США US 2004/0071767 (Cevc et al.) описані "склади нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAIDs) на основі складних агрегатів щонайменше з трьома амфіпатичними компонентами, суспендованими в... фармацевтично прийнятному ... середовищі". Реферат. "Один із даних компонентів сам по собі здатний утворювати стабільні великі двошарові мембрани. Інші щонайменше два амфіпатичні компоненти, включаючи NSAID, схильні дестабілізувати зазначені мембрани". Абзац [0002].

[0005] У публікації заявки на патент США US 2004/0105881 (Cevc et al.) описані агрегати з розвиненою поверхнею, "які суспендуються в підходящому рідкому середовищі й містять щонайменше три амфіпати (амфіпатичні компоненти), і здатні покращувати перенос активних речовин через напівпроникні бар'єри, такі як шкіра, особливо для неінвазивного застосування лікарського засобу in vivo шляхом проникнення через бар'єр зазначеними агрегатами". Абзац [0002]. "Зазначені три амфіпати включають щонайменше одну мембраноутворюючу сполуку (MFC), яка може утворювати мембрану агрегатів, і щонайменше дві сполуки, які дестабілізують мембрану (MDC1 і MDC2), які відрізняються здатністю утворювати більш дрібні агрегати (без розвинених поверхонь) або самостійно, або інакше в комбінації одна з одною, і/або характеризуються відносно високою розчинністю в підходящому рідкому середовищі. Абзац [0002]. В US 2004/0105881 конкретно описано, що "включення поверхнево-активної речовини в двошарову мембрану, сформовану з іншого менш розчинного амфіпата, такого як фосфоліпід, може збільшувати гнучкість отриманої складної мембрани ... що підвищує здатність складних агрегатів ... проходити через пори в напівпроникній мембрані, яка в іншому випадку перешкоджала б проходженню порівняно великих агрегатів". Абзац [0015]. Посилання на будь-яке джерело в даному розділі даної заявки не є визнанням того, що зазначене джерело відноситься до відомого рівня техніки відносно даної заявки. Повний зміст вищевказаних публікацій тим самим включений у даний опис за допомогою посилання.

## 3. КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0006] Даний винахід включає склади у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективні для доставки жирних кислот і/або фосфоліпідів при лікуванні розладів, пов'язаних із розладами метаболізму жирних кислот, включаючи дефіцит незамінних жирних кислот. У конкретному варіанті реалізації зазначені склади у вигляді везикул містять від приблизно 25 мас. % до приблизно 30 мас. % поверхнево-активної речовини, виходячи з загальної маси складу у вигляді везикул. Дані склади у вигляді везикул підходять для будь-якого способу введення, наприклад, підшкірного, місцевого або внутрішньовенного.

[0007] Відповідно до даного винаходу сполуки у вигляді везикул згідно з даним винаходом приготувані в формі, яка підходить для доставки жирних кислот і фосфатидильних похідних жирних кислот, таких як арахідонова кислота або жирні кислоти омега-3 або омега-6. Відповідно

до даного варіанта реалізації складу у вигляді везикул можна приготувати таким чином, щоб вони містили інші ліпіди, описані в даній заявці, такі як фосфатидилхолін, і поверхнево-активні речовини. Відповідно до даного винаходу складу у вигляді везикул згідно з даним винаходом доставляють незамінні жирні кислоти, такі як жирні кислоти омега-3, для зниження рівнів тригліцеридів. Склади у вигляді везикул згідно з даним винаходом, які доставляють незамінні жирні кислоти, такі як жирні кислоти омега-3, можуть підходити для лікування розладів метаболізму жирних кислот, таких як дефіцит незамінних жирних кислот і гіпертригліцеридемія. У одному з варіантів реалізації сполуки у вигляді везикул, які доставляють незамінні жирні кислоти, містять фосфатидилхолінову похідну жирної кислоти, наприклад, фосфатидилхолінову похідну жирної кислоти омега-3. У різних варіантах реалізації складу у вигляді везикул являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0008] Термін "розлад метаболізму жирних кислот" означає дефект у одному з ферментів, залучених до метаболізму жирних кислот, і включає розлади окислювання жирних кислот, при яких організм нездатний окислювати і метаболізувати жирні кислоти через розлади в ферментативному шляху. Термін "дефіцит незамінних жирних кислот" означає дефіцит незамінних жирних кислот, наприклад, жирних кислот омега-3 і омега-6, що може призводити до фізичних симптомів, таких як геморагічний дерматит, атрофія шкіри, лускатий дерматит, сухість шкіри, слабкість, ослаблений зір, відчуття поколювання, перепади настрою, набряк, високий артеріальний тиск, високий рівень тригліцеридів, геморагічний фолікуліт, гематологічні розлади, імунodefіцит і розумова недостатність, і розлади росту.

[0009] Відповідно до даного винаходу складу у вигляді везикул згідно з даним винаходом доставляють жири і жиророзчинні вітаміни, такі як вітамін Е, для лікування розладів, пов'язаних із гіполіпідемією, включаючи абеталіпопротеїнемію, гіпобеталіпопротеїнемію, хворобу затримки хіломікронів. У одному з варіантів реалізації складу у вигляді везикул, які доставляють жири і жиророзчинні вітаміни, містять фосфатидилхолінову похідну жирної кислоти, наприклад, фосфатидилхолінову похідну вітаміну Е. У різних варіантах реалізації складу у вигляді везикул являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0010] Даний винахід включає складу у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективні в секвеструванні органічної речовини після доставки суб'єкту. Дані складу у вигляді везикул підходять для будь-якого способу введення, наприклад, підшкірного, місцевого або внутрішньовенного. Не обмежуючись рамками якої-небудь теорії, вважають, що несподівано ефективне і обширне секвестрування природних органічних сполук складами у вигляді везикул, описаними в даному документі, відбувається через рідкокристалічність складів у вигляді везикул, опосередковану присутністю мембранних адаптерів, таких як поверхнево-активні речовини. У різних варіантах реалізації складу у вигляді везикул являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129. У переважних варіантах реалізації складу у вигляді везикул містять від приблизно 25 мас. % до приблизно 30 мас. % поверхнево-активної речовини.

[0011] У одному з варіантів реалізації даний винахід включає складу ліпідів і поверхнево-активних речовин у вигляді везикул, здатні секвеструвати природні органічні сполуки, включаючи арахідонову кислоту, при доставці в шкіру людини для лікування болю або запалення. У деяких варіантах реалізації дані складу приготовані таким чином, що везикули можуть проникати в глибоку тканину без відтоку в кровоносні судини. Таким чином, зазначені складу можуть переміщатися до ділянки болю в кількості, достатній для полегшення даного болю до деякої міри. Згідно з даним винаходом доставка в глибоку тканину включає доставку складу під шкіру в м'язову тканину і сам суглоб, при обмеженні системної доставки і впливу зазначеного складу. У конкретному варіанті реалізації складу у вигляді везикул здатний секвеструвати арахідонову кислоту при введенні в шкіру людини і, отже, здатний змінювати патологію, наприклад, болю або запалення. У іншому варіанті реалізації даного винаходу складу у вигляді везикул, приготовані для секвестрування арахідонової кислоти, також можна застосовувати для запобігання утворенню метаболітів, включаючи ейкозаноїди, для запобігання і/або лікування астми, себореїної екземи, бронхоспазму, атеротромботичних серцевосудинних розладів, венозних тромботичних розладів, болю і дисменореї. У різних варіантах реалізації складу у вигляді везикул, здатний секвеструвати арахідонову кислоту, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0012] У одному з варіантів реалізації даного винаходу складу у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, можуть секвеструвати холестерин при введенні в шкіру людини, таким чином, зменшуючи накопичення або поглинання холестерину, для лікування гіперхолестеринемії. Даний винахід

відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні тригліцеридів, таким чином зменшуючи накопичення або поглинання тригліцеридів, для лікування гіпертригліцеридемії. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати холестерин або тригліцериди, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0013] Склади у вигляді везикул згідно з даним винаходом також можна застосовувати для секвестрування факторів, залучених до метаболізму жирних кислот, таких як гормончутлива ліпаза (HSL). Інгібування HSL інгібує перетворення тригліцеридів у гліцерин і жирні кислоти, що призводить до зменшення вільних жирних кислот у плазмі крові. Таким чином,клади у вигляді везикул згідно з даним винаходом корисні у випадку, коли необхідне зменшення жирних кислот у плазмі крові, включаючи резистентність до інсуліну, метаболічний синдром X, дисліпідемії та порушений метаболізм ліпопротеїнів. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати фактори, залучені до метаболізму жирних кислот, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0014] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні металу (такого як хелатуючий агент) при введенні в шкіру людини для лікування, наприклад, токсичності, викликані металами. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати метали, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0015] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні токсину (наприклад, DDT) при введенні в шкіру людини. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати токсини, такі як DDT, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0016] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні медіаторів запалення (наприклад, цитокінів, таких як інтерлейкіни, або таких, що представляють антигени) при введенні в шкіру людини, для лікування запалення й пов'язаних із запаленням розладів, таких як астма. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати медіатори запалення, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0017] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні амілоїду при введенні для лікування хвороби Альцгеймера. Зазначеніклади можуть бути введені внутрішньовенно відповідно до даного варіанта реалізації. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати амілоїд, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0018] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні сечової кислоти при введенні для лікування подагри або дегенерації жовтої плями, такої як вікова дегенерація жовтої плями (AMD). Зазначеніклади можуть бути введені місцево або інтравітреально відповідно до даного варіанта реалізації. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати сечову кислоту, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0019] Даний винахід відноситься до складів у вигляді везикул, які містять один або більше фосфоліпідів і одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин, ефективних при секвеструванні сквалену, що, таким чином, призводить до фунгістатичної активності стосовно, наприклад, гіфальних грибків. Даніклади у вигляді везикул підходять для будь-якого способу введення, наприклад, підшкірного, місцевого або внутрішньовенного. У різних варіантах реалізації склад у вигляді везикул, здатний секвеструвати сквален, являє собою один зі складів, описаних у Прикладах складів 1-129.

[0020] Склади згідно з даним винаходом готують при відсутності якого-небудь фармацевтично активного агента, тобто будь-якого неліпідного не поверхнево-активного фармацевтично активного агента.

[0021] У даному описі термін "склад" не означає, що інгредієнти або компоненти перебувають у комбінації з фармацевтично активним агентом, тобто будь-яким неліпідним не поверхнево-активним активним агентом, на який отримано дозвіл контролюючого органу, для лікування розладів, пов'язаних із жирними кислотами, гіпохолестеринемії, гіпертригліцеридемії,

болю, включаючи біль, пов'язаний із остеоартритом, запалення, інфекції або токсичності, включаючи токсичність, викликану металами, або будь-якого з розладів, перерахованих вище.

[0022] Незважаючи на відсутність загальноприйнятого активного агента, везикули викликають терапевтичний ефект, а саме лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище. Не будучи зв'язаним рамками якої-небудь конкретної теорії, заявник вважає, що самі компоненти везикул відповідальні за даний ефект.

[0023] У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична упаковка або набір, який містить одну або більше ємностей, заповнених складом згідно з даним винаходом, та інструкції з введення зазначеного складу пацієнту або суб'єкту, який цього потребує, для лікування будь-яких розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією та гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище. У деяких варіантах реалізації склад містить один або більше фосфоліпідів і одну або більше поверхнево-активних речовин. У деяких варіантах реалізації склад не містить фармацевтично активного агента, тобто будь-якого неліпідного не поверхнево-активного фармацевтично активного агента, на який отримано дозвіл на застосування або дозвіл контролюючого органу в будь-якій країні, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, болю, включаючи біль, пов'язаний із остеоартритом, запалення, інфекції, включаючи грибкову або бактеріальну інфекцію, або токсичності, включаючи токсичність, викликану металами, або будь-якого з розладів, перерахованих вище. У різних варіантах реалізації ємність містить склад, виготовлений у вигляді суспензії, емульсії, гелю, крему, лосьйону, спрею, плівкоутворювального розчину або лаку. Згідно з даним винаходом запропоновані упаковки або набори, які можна застосовувати в будь-якому з вищеописаних способів.

[0024] У одному з варіантів реалізації даний винахід включає спосіб лікування розладів, пов'язаних із дефіцитом жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище, у якому склади у вигляді везикул згідно з даним винаходом вводять протягом періоду, що становить один або більше тижнів, наприклад, протягом щонайменше п'яти тижнів, шести тижнів, семи тижнів, восьми тижнів, дев'яти тижнів, десяти тижнів, одинадцяти тижнів або дванадцяти тижнів, шістнадцяти тижнів, двадцяти чотирьох тижнів, чотирьох місяців, шести місяців, восьми місяців, десяти місяців, одного року, двох або більше років, або невизначеного періоду часу.

[0025] У одному з варіантів реалізації склади згідно з даним винаходом містять один або більше фосфоліпідів, одну або більше неіонних поверхнево-активних речовин під час відсутності якого-небудь фармацевтично активного агента, тобто будь-якого неліпідного не поверхнево-активного фармацевтично активного агента, на який отримано дозвіл контролюючого органу, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, болю, включаючи біль, пов'язаний із остеоартритом, запалення, інфекції, включаючи грибкову або бактеріальну інфекцію, або токсичності, включаючи токсичність, викликану металами, або будь-якого з розладів, перерахованих вище.

[0026] У одному з варіантів реалізації дозу складу згідно з даним винаходом від 0,1 до 10 грамів вводять пацієнту для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище; дозу складу від 1 до 10 грамів вводять пацієнту для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище; дозу складу від 1 до 5 грамів вводять пацієнту для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, болю, включаючи біль, пов'язаний із остеоартритом, запалення, інфекції, включаючи грибкову або бактеріальну інфекцію, або токсичності, включаючи токсичність, викликану металами, або будь-якого з розладів, перерахованих вище; або дозу складу 1 грам, 2 грами, 3 грами, 4 грами, 5 грамів, 6 грамів, 7 грамів, 8 грамів, 9 грамів або 10 грамів вводять пацієнту для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією, гіперхолестеринемією, болю, включаючи біль, пов'язаний із остеоартритом, запалення, інфекції, включаючи грибкову або бактеріальну інфекцію, або токсичності, включаючи токсичність, викликану металами, або будь-якого з розладів, перерахованих вище. У деяких варіантах реалізації дозу вимірюють як загальну масу деформасоми (deformasome). У деяких варіантах реалізації дозу вимірюють як загальну масу

ліпиду (ліпідів) і поверхнево-активної речовини (речовин) у деформасомі. Доза може бути введена один раз або двічі на добу для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, або будь-якого з розладів, перерахованих вище. Дозу можна вводити один, два, три, чотири, п'ять, шість або сім разів на тиждень згідно з даним винаходом. Дозу можна вводити щодня, через день або два-три рази на тиждень згідно з даним винаходом.

[0027] У деяких варіантах реалізації ліпід у фармацевтичній композиції являє собою фосфоліпід. У деяких варіантах реалізації другий ліпід являє собою лізофосфоліпід. У деяких варіантах реалізації поверхнево-активна речовина являє собою нейонну поверхнево-активну речовину.

[0028] У деяких варіантах реалізації композиції згідно з даним винаходом утворюють везикули або інші агрегати з розвиненою поверхнею (ESAs), при цьому препарати у вигляді везикул мають підвищену здатність проникати через напівпроникні бар'єри, такі як шкіра. Адаптованість і деформованість везикул дозволяють зазначеним везикулам проникати під шкіру в м'яз і сам суглоб, однак розмір везикули перешкоджає проникненню до судинної мережі й внаслідок цього перешкоджає системній доставці. Не обмежуючись рамками якого-небудь механізму дії, склади згідно з даним винаходом можуть утворювати везикули, які характеризуються деформованістю і/або адаптованістю. Зазначена адаптованість або деформованість везикул може бути визначена за здатністю везикул проникати через бар'єр із порами, які мають середній діаметр пор, щонайменше на 50 % менший за середній діаметр везикул до проникнення.

[0029] У деяких варіантах реалізації композиції у вигляді везикул згідно з даним винаходом забезпечують цільову доставку, наприклад, жирних кислот до ділянок, багатих на фосфоліпазу, наприклад, тканин, які є частиною запального процесу, або ділянок, що містять мікроорганізми, такі як бактерії (включаючи *parcacia*) або грибки. Не обмежуючись рамками якого-небудь механізму дії або якої-небудь теорії, композиції у вигляді везикул згідно з даним винаходом розщеплюються фосфоліпазами. Таким чином, фосфоліпази, які вивільняються як частина запального процесу (наприклад, рак або астма) або які вивільняються при контакті з мікроорганізмом, таким як бактерії або грибки, можуть призводити до ряду ефектів, включаючи, але не обмежуючись ними, швидке влучення композицій у вигляді везикул у тканину-мішень, зміни внутрішньоклітинного або внутрішньомембранного ліпідного гомеостазу, які можуть призводити до підвищеного апоптозу або зміненої функції мембран, включаючи підвищену проникність і швидкий метаболізм композиції у вигляді везикул із вивільненням її складових.

#### 4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0030] У цілому, номенклатура, використовувана в даному описі, і лабораторні методики органічної хімії, медичної хімії й фармакології, зазначені в даному описі, добре відомі й широко використовуються в даній області техніки. Якщо не визначено інше, всі технічні й наукові терміни, вживані в даному описі, як правило, мають те ж значення, зазвичай зрозуміле фахівцям в даній області техніки, до якої відноситься даний винахід.

[0031] Термін "суб'єкт" відноситься до тварини, яка включає, але не обмежується ними, примата (наприклад, людину), корову, вівцю, козу, свиню, коня, собаку, кішку, кролика, пацюка або мишу. У даному описі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" є взаємозамінними стосовно, наприклад, суб'єкта, який являє собою ссавця, такого як суб'єкт, який являє собою людину.

[0032] У даному описі термін "достатня кількість", "кількість, ефективна для" або "кількість, достатня для" досягнення конкретного результату, відноситься до кількості складу згідно з даним винаходом, ефективною для надання необхідного ефекту, який можливо являє собою терапевтичний ефект (тобто шляхом введення терапевтично ефективною кількості). Альтернативно вживана "терапевтично ефективна" кількість являє собою кількість, яка забезпечує деяке полегшення, пом'якшення і/або зменшення щонайменше одного клінічного симптому. Клінічні симптоми, пов'язані з розладом, який можна лікувати способами згідно з даним винаходом, добре відомі фахівцям в даній області техніки. Крім того, для фахівця в даній області техніки очевидно, що терапевтичні ефекти не обов'язково повинні бути повними або лікувальними за умови, що суб'єкту надається деякий корисний ефект. Наприклад, "достатня кількість" або "кількість, достатня для" може являти собою кількість, ефективну для лікування симптомів дефіцитів жирних кислот, гіпертригліцеридемії або гіперхолестеринемії, або іншого суглобного, або м'язового болю.

[0033] У даному описі терміни "лікувати", "здійснення лікування" або "лікування" означають, що тяжкість стану суб'єкта зменшують або щонайменше частково покращують або полегшують і/або що досягають деякого покращення, пом'якшення або зменшення щонайменше одного клінічного симптому, і/або відбувається придушення або вповільнення прогресування

зазначеного стану, і/або вповільнення прогресування початку захворювання або хвороби. Терміни "лікувати", "здійснення лікування" або "лікування" також означають керування станом захворювання.

5 [0034] У даному описі термін "фармацевтично прийнятний" при вживанні стосовно складів згідно з даним винаходом означає, що склад не викликає неприпустимого рівня подразнення у суб'єкта, якому вводять зазначений склад. Переважно, зазначений рівень буде досить низьким для того, щоб склад міг одержати дозвіл контролюючих органів.

10 [0035] У даному описі термін "приблизно" стосовно числових значень означає діапазон навколо конкретного числового значення, який включає те значення, яке, як очікується, буде результатом звичайної помилки експерименту при проведенні вимірювання. Наприклад, у деяких варіантах реалізації термін "приблизно" при вживанні стосовно конкретного числового значення означає  $\pm 20\%$ , якщо спеціально не зазначено  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  або  $\pm 20\%$  від зазначеного числового значення.

15 [0036] Термін "алкіл" відноситься до лінійного або розгалуженого насиченого одновалентного вуглеводневого радикала, при цьому зазначений алкіл може містити один або більше замісників Q, зазначених у даному описі. Термін "алкіл" також включає як лінійний, так і розгалужений алкіл, якщо не зазначено інше. У деяких варіантах реалізації алкіл являє собою лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 1 до 20 ( $C_{1-20}$ ), від 1 до 15 ( $C_{1-15}$ ), від 1 до 12 ( $C_{1-12}$ ), від 1 до 10 ( $C_{1-10}$ ) або від 1 до 6 ( $C_{1-6}$ ) атомів вуглецю, або розгалужений насичений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 20 ( $C_{3-20}$ ), від 3 до 15 ( $C_{3-15}$ ), від 3 до 12 ( $C_{3-12}$ ), від 3 до 10 ( $C_{3-10}$ ) або від 3 до 6 ( $C_{3-6}$ ) атомів вуглецю. У даному описі лінійні  $C_{1-6}$  і розгалужені  $C_{3-6}$  алкільні групи також називаються "нижчий алкіл". Приклади алкільних груп включають, але не обмежуються ними, метил, етил, пропіл (включаючи всі ізомерні форми), н-пропіл, ізопропіл, бутіл (включаючи всі ізомерні форми), н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил (включаючи всі ізомерні форми) і гексил (включаючи всі ізомерні форми). Наприклад, термін " $C_{1-6}$  алкіл" відноситься до лінійного насиченого одновалентного вуглеводневого радикала, який містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або розгалуженого насиченого одновалентного вуглеводневого радикала, який містить від 3 до 6 атомів вуглецю. У області хімії відомо, що використання більш довгих ланцюгів, зазначених у даному описі, може бути підходящим або підходящим тільки в обмежених кількостях, у молекулі так, що властивості отриманої молекули (такі як розчинність) підходять для застосування. Таким чином, тоді як у даній області техніки можна використовувати вищевказані більш довгі алкільні замісники, їх будуть використовувати тільки якщо буде потреба для забезпечення необхідної функції.

35 [0037] Термін "арил" відноситься до моноциклічної ароматичної групи і/або поліциклічної одновалентної ароматичної групи, яка містить щонайменше одне ароматичне вуглеводневе кільце. У деяких варіантах реалізації арил містить від 6 до 20 ( $C_{6-20}$ ), від 6 до 15 ( $C_{6-15}$ ) або від 6 до 10 ( $C_{6-10}$ ) атомів кільця. Приклади арильних груп включають, але не обмежуються ними, феніл, нафтил, флуореніл, азуленіл, антрил, фенантрил, піреніл, біфеніл і терфеніл. Термін "арил" також відноситься до біциклічних або трициклічних вуглецевих кілець, у яких одне з кілець є ароматичним, а інші з яких можуть бути насиченими, частково ненасиченими або ароматичними, наприклад, дигідронафтил, інденіл, інданіл або тетрагідронафтил (тетралініл). У деяких варіантах реалізації арил також може містити один або більше замісників Q, зазначених у даному описі.

45 [0038] Термін "гетероарил" відноситься до моноциклічної ароматичної групи і/або поліциклічної ароматичної групи, яка містить щонайменше одне ароматичне кільце, у якій щонайменше одне ароматичне кільце містить один або більше гетероатомів, незалежно обраних із O, S і N. Кожне кільце гетероарильної групи може містити один або два атоми O, один або два атоми S і/або від одного до чотирьох атомів N, за умови, що загальне число гетероатомів у кожному кільці дорівнює чотирьом або менше і кожне кільце містить щонайменше один атом вуглецю. Гетероарил може бути приєднаний до основної структури по будь-якому гетероатому або атому вуглецю, що призводить до утворення стабільної сполуки. У деяких варіантах реалізації гетероарил містить від 5 до 20, від 5 до 15 або від 5 до 10 атомів кільця. Приклади моноциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, піроліл, піразоліл, піразолініл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, фураніл, тієніл, оксадіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл і триазиніл. Приклади біциклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, індоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, хінолініл, тетрагідроізохінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, бензопіраніл, індолізиніл, бензофураніл, ізобензофураніл, хромоніл, кумариніл, цинолініл, хіноксалініл, індазоліл, пуриніл, піролопіридиніл, фуропіридиніл, тієнопіридиніл,



дигідроізоіндоліл і тетрагідрохінолініл. Приклади трициклічних гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, карбазоліл, бензіндоліл, фенантролініл, акридиніл, фенантридиніл і ксантеніл. У деяких варіантах реалізації гетероарил також може містити один або більше замісників Z, зазначених у даному описі.

5 [0039] У даному описі термін "алкеноїл" відноситься до -C(O)-алкеноїлу. Термін "алкенил" відноситься до лінійного або розгалуженого одновалентного вуглеводневого радикала, який містить один або більше, в одному з варіантів реалізації від одного до п'яти, подвійних зв'язків вуглець-вуглець. Алкенил може містити один або більше замісників Z, зазначених у даному описі. Термін "алкенил" також включає радикали, які мають "цис" і "транс" конфігурації або, як  
10 альтернатива, "Z" і "E" конфігурації, як очевидно для фахівця в даній області техніки. У даному описі термін "алкенил" включає як лінійний, так і розгалужений алкенил, якщо не зазначене інше. Наприклад, термін "C<sub>2-6</sub> алкенил" відноситься до лінійного ненасиченого одновалентного вуглеводневого радикала, який містить від 2 до 6 атомів вуглецю, або розгалуженого ненасиченого одновалентного вуглеводневого радикала, який містить від 3 до 6 атомів вуглецю.  
15 У деяких варіантах реалізації алкенил являє собою лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 2 до 30 (C<sub>2-30</sub>), від 2 до 24 (C<sub>2-24</sub>), від 2 до 20 (C<sub>2-20</sub>), від 2 до 15 (C<sub>2-15</sub>), від 2 до 12 (C<sub>2-12</sub>), від 2 до 10 (C<sub>2-10</sub>) або від 2 до 6 (C<sub>2-6</sub>) атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, який містить від 3 до 30 (C<sub>3-30</sub>), від 3 до 24 (C<sub>3-24</sub>), від 3 до 20 (C<sub>3-20</sub>), від 3 до 15 (C<sub>3-15</sub>), від 3 до 12 (C<sub>3-12</sub>), від 3 до 10 (C<sub>3-10</sub>) або від 3 до 6 (C<sub>3-6</sub>) атомів  
20 вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, пропен-1-іл, пропен-2-іл, аліл, бутеніл і 4-метилбутеніл. У деяких варіантах реалізації алкеноїл являє собою моно-алкеноїл, який містить один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. У деяких варіантах реалізації алкеноїл являє собою ди-алкеноїл, який містить два подвійні зв'язки вуглець-вуглець. У деяких варіантах реалізації алкеноїл являє собою полі-алкеноїл, який містить більше двох  
25 подвійних зв'язків вуглець-вуглець.

[0040] Термін "гетероцикліл" або "гетероциклічний" відноситься до моноциклічної неароматичної кільцевої системи і/або поліциклічної кільцевої системи, яка містить щонайменше одне неароматичне кільце, при цьому один або більше атомів зазначеного неароматичного кільця являють собою гетероатоми, незалежно обрані з O, S і N; а інші атоми  
30 кільця являють собою атоми вуглецю. У деяких варіантах реалізації гетероцикліл або гетероциклічна група містить від 3 до 20, від 3 до 15, від 3 до 10, від 3 до 8, від 4 до 7 або від 5 до 6 атомів кільця. У деяких варіантах реалізації гетероцикліл являє собою моноциклічну, біциклічну, трициклічну або тетрациклічну кільцеву систему, яка може містити конденсовану або мостикову кільцеву систему, і в якій атоми азоту або сірки можуть бути окиснені, атоми азоту  
35 можуть бути кватернізовані і деякі кільця можуть бути частково чи повністю насиченими або ароматичними. Гетероцикліл може бути приєднаний до основної структури по будь-якому гетероатому або атому вуглецю, що призводить до утворення стабільної сполуки. Приклади зазначених гетероциклічних радикалів включають, але не обмежуються ними, акридиніл, азепініл, бензімідазоліл, бензіндоліл, бензоізоксазоліл, бензізоксазиніл, бензодіоксаніл,  
40 бензодіоксоліл, бензофураноніл, бензофураніл, бензонафтофураніл, бензопіраноніл, бензопіраніл, бензотетрагідрофураніл, бензотетрагідротієніл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотіюфеніл, бензотріазоліл, бензотіопіраніл, бензоксазиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, β-карболініл, карбазоліл, хроманіл, хромоніл, цинолініл, кумариніл, декагідроізохінолініл, дибензофураніл, дигідробензіотіазиніл, дигідробензізоксазиніл, дигідрофурил, дигідропіраніл,  
45 диоксоланіл, дигідропіразиніл, дигідропіридиніл, дигідропіразоліл, дигідропіримідиніл, дигідропіроліл, диоксоланіл, 1,4-дитіаніл, фураноніл, фураніл, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, імідазопіридиніл, імідазотіазоліл, індазоліл, індолініл, індолізиніл, індоліл, ізобензотетрагідрофураніл, ізобензотетрагідротієніл, ізобензотієніл, ізохроманіл, ізокумариніл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазолідиніл, ізотіазоліл, ізоксазолідиніл, ізоксазоліл,  
50 морфолініл, нафтиридиніл, октагідроіндоліл, октагідроізоіндоліл, оксадіазоліл, оксазолідиноніл, оксазолідиніл, оксазоліпирідиніл, оксазоліл, оксираніл, перимідиніл, фенатридиніл, фенатролініл, фенарсазиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, 4-піперидоніл, птеридиніл, пуриніл, піразиніл, піразолідиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піридопіридиніл, піримідиніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, хіназолініл, хінолініл,  
55 хіноксалініл, хінуклідініл, тетрагідрофурил, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідротієніл, тетразоліл, тіадіазолопіримідиніл, тіадіазоліл, тіаморфолініл, тіазолідиніл, тіазоліл, тієніл, тριαзиніл, тριαзоліл і 1,3,5-тритіаніл. У деяких варіантах реалізації гетероциклічна група також може містити один або більше замісників Z, зазначених у даному описі.

60 [0041] Термін "галоген", "галід" або "галогено" відноситься до фтору, хлору, бромі і/або

йоду.

[0042] Термін "який можливо містить замісники" означає, що група, включаючи алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил і гетероцикліл, може містити один або більше замісників Z, в одному з варіантів реалізації один, два, три або чотири замісники Z, при цьому кожний Z незалежно обраний із групи, яка складається з ціано, галогено, оксо, нітро, C<sub>1-6</sub> алкілу, галоген-C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкенілу, C<sub>2-6</sub> алкінілу, C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, C<sub>6-14</sub> арилу, C<sub>7-14</sub> аралкілу, гетероарилу, гетероциклілу, -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)2R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)2NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)2R<sup>f</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)2NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)2R<sup>e</sup> і -S(O)2NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, де кожний R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup> незалежно являє собою водень, C<sub>1-6</sub> алкіл, C<sub>2-6</sub> алкеніл, C<sub>2-6</sub> алкініл, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>6-14</sub> арил, C<sub>7-14</sub> аралкіл, гетероарил або гетероцикліл; або R<sup>f</sup> і R<sup>g</sup> разом із атомом N, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикліл.

[0043] Термін "сольват" відноситься до сполуки, запропонованої в даному описі, або її солі, що додатково містить стехіометричну або нестехіометричну кількість розчинника, зв'язаного нековалентними міжмолекулярними силами. У випадку, коли розчинник являє собою воду, сольват являє собою гідрат.

[0044] Згідно з даним винаходом термін "який містить", який є включним або необмеженим і не виключає додаткові, незазначені елементи або етапи способу; термін "який складається з" виключає будь-який незазначений елемент, етап або компонент; і термін "який по суті складається з" виключає будь-який елемент, етап або компонент, що значно змінює основну характеристику даного винаходу.

[0045] У деяких варіантах реалізації склад згідно з даним винаходом, запропонований у даному описі, містить щонайменше один ліпід, переважно фосфоліпід, щонайменше одну поверхнево-активну речовину, переважно нейонну поверхнево-активну речовину, можливо суспендовану в фармацевтично прийнятному середовищі, переважно водному розчині, який переважно має рН у діапазоні від 3,5 до 9,0, переважно від 4 до 7,5. Склад згідно з даним винаходом може містити буфери, антиоксиданти, консерванти, мікробіоциди, протимікробні речовини, пом'якшувачі речовини, співрозчинники і/або загущувачі. У деяких варіантах реалізації склад згідно з даним винаходом містить суміш більше одного ліпиду, переважно більше одного фосфоліпиду. У деяких варіантах реалізації склад згідно з даним винаходом по суті складається з щонайменше одного ліпиду, переважно фосфоліпиду, щонайменше однієї поверхнево-активної речовини, переважно нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і можливо буферів, антиоксидантів, консервантів, мікробіоцидів, протимікробних речовин, пом'якшувачів речовин, співрозчинників і/або загущувачів. У деяких варіантах реалізації склад згідно з даним винаходом складається з щонайменше одного ліпиду, переважно фосфоліпиду, щонайменше однієї поверхнево-активної речовини, переважно нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і одного або більше з наступних речовин: буфери, антиоксиданти, консерванти, мікробіоциди, протимікробні речовини, пом'якшувачі речовини, співрозчинники і/або загущувачі.

#### 4.1. ЛІПІД

[0046] Згідно з даним винаходом "ліпід" являє собою будь-яку речовину, яка має властивості, подібні до або схожі з властивостями жиру. Як правило, ліпід містить розширену неполярну групу ("ланцюг", X) і, як правило, також водорозчинну полярну гідрофільну частину, "голівку" (Y) і має основну Формулу I:



де n дорівнює або більше нуля.

[0047] Ліпіди з n = 0 називаються неполярними ліпідами, і ліпіди з n ≥ 1 називаються полярними ліпідами. У цьому сенсі всі амфіфільні речовини, включаючи, але не обмежуючись ними, гліцериди, гліцерофосфоліпіди, гліцерофосфіноліпіди, гліцерофосфоноліпіди, сульфоліпіди, сфінголіпіди, ізопреноїдні ліпіди, стероїди або стероли і вуглевод-вмісні ліпіди, в цілому можуть називатися ліпідами і саме так включені в даний винахід. Перелік відповідних ліпідів і пов'язаних із ліпідами визначень наведений у ЕР 0475160 А1 (див., наприклад, стор. 4,1. 8 - стор. 6,1. 3) і патенті США 6165500 (див., наприклад, стовп. 6,1.10 - стовп. 7,1. 58), кожний із яких повністю включений у даний опис за допомогою посилання.

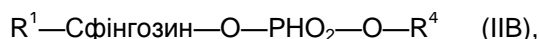
[0048] Фосфоліпід у різних варіантах реалізації може містити (1) групу, одержувану з гліцерину або сфінгозину, (2) фосфатну групу і/або (3) просту органічну молекулу, таку як холін. У даному описі фосфоліпід може, наприклад, являти собою сполуку Формули II:



де  $R^1$  і  $R^2$  являють собою водень, OH, алкільну групу, аліфатичний ланцюг, аліфатичний ланцюг, одержуваний із жирної кислоти або жирного спирту; однак за умови, що  $R^1$  і  $R^2$  одночасно не можуть являти собою водень, OH або  $C_1$ - $C_3$  алкільну групу. У деяких варіантах реалізації  $R^1$  і  $R^2$  незалежно являють собою аліфатичний ланцюг, найбільш часто одержуваний із жирної кислоти або жирного спирту;  $R^3$ , як правило, являє собою водень.

[0049] OH-група фосфату являє собою форму гідроксильного радикала або гідроксильного аніона (тобто гідроксиду), яка залежить від ступеня йонізації групи. Крім того,  $R^4$  може являти собою протон або коротколанцюжкову алкільну групу, яка містить як замісники алкіламонієву групу з трьома короткими ланцюгами, таку як триметиламонієва група, або аміно-заміщену коротколанцюжкову алкільну групу, таку як 2-триметиламонійетильна група (холініл) або 2-диметиламонієва коротка алкільна група.

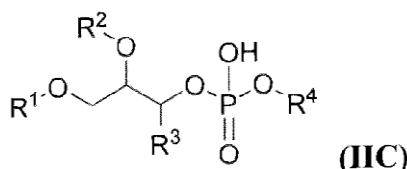
[0050] Сфінгофосфоліпід, наприклад, являє собою сполуку Формули IIB:



де  $R^1$  являє собою жирну кислоту, приєднану за допомогою амідного зв'язку до азоту сфінгозину, і  $R^4$  має значення, наведені під Формулою II.

[0051] Ліпід переважно являє собою речовину формули II або IIB, де  $R^1$  і/або  $R^2$  являють собою ацил або алкіл, н-гідроксиацил або н-гідроксиалкіл, а також можуть бути розгалуженими, з однією або більше метильними групами, приєднаними майже в будь-якій точці ланцюга; як правило, метильна група розташована поруч із кінцем ланцюга (з або антеізо). Більше того, радикали  $R^1$  і  $R^2$  можуть бути або насиченими, або ненасиченими (моно-, ди- або поліненасичені).  $R^3$  являє собою водень, і  $R^4$  являє собою 2-триметиламонійетил (останній відповідає фосфатидилхоліновій голівці), 2-диметиламонійетил, 2-метиламонійетил або 2-аміноетил (відповідний фосфатидилетаноламіновій голівці).  $R^4$  також може являти собою протон (який утворює фосфатидну кислоту), серин (який утворює фосфатидилсерин), гліцерин (який утворює фосфатидилгліцерин), інозит (який утворює фосфатидилінозит) або алкіламіногрупу (яка утворює фосфатидилетаноламін у випадку етиламіну), якщо для застосування вибирають гліцерофосфоліпід, який зустрічається в природі. У іншому випадку, будь-який інший достатньо полярний фосфатний ефір, такий що буде утворювати ліпідний бішар, може вважатися підходящим для одержання складів згідно з даним винаходом.

[0052] Фосфоліпід, наприклад, являє собою сполуку Формули IIC:



де  $R^1$  і  $R^2$  незалежно являють собою ацильну групу, алкільну групу, н-гідроксиацильну групу або н-гідроксиалкільну групу, найбільш часто одержувану з жирної кислоти або жирного спирту, при цьому  $R^1$  і  $R^2$  також можуть бути розгалуженими, з однією або більше метильними групами, приєднаними майже в будь-якій точці ланцюга; як правило, метильна група розташована поруч із кінцем ланцюга (з або антеізо), при цьому  $R^1$  і  $R^2$  одночасно не можуть являти собою водень, OH або  $C_1$ - $C_3$  алкільну групу. Більше того, радикали  $R^1$  і  $R^2$  можуть бути або насиченими, або ненасиченими (моно-, ди- або поліненасичені).  $R^3$ , як правило, являє собою водень. OH-група фосфату являє собою форму гідроксильного радикала або гідроксильного аніону (тобто гідроксиду), яка залежить від ступеня йонізації групи. Крім того,  $R^4$  може являти собою протон або коротколанцюжкову алкільну групу, яка містить як замісники алкіламонієву групу з трьома короткими ланцюгами, таку як триметиламонієва група, або аміно-заміщену коротколанцюжкову алкільну групу, таку як 2-триметиламонійетильна група (холініл) або 2-диметиламонієва коротка алкільна група.  $R^4$  може являти собою 2-триметиламонійетил (останній відповідає фосфатидилхоліновій голівці), 2-диметиламонійетил, 2-метиламонійетил або 2-аміноетил (відповідний фосфатидилетаноламіновій голівці).  $R^4$  також може являти собою протон (який утворює фосфатидну кислоту), серин (який утворює фосфатидилсерин), гліцерин (який утворює фосфатидилгліцерин), інозит (який утворює фосфатидилінозит) або алкіламіногрупу (яка

утворює фосфатидилетаноламін у випадку етиламіну), якщо для застосування вибирають гліцерофосфоліпід, який зустрічається в природі. У іншому випадку будь-який інший достатньо полярний фосфатний ефір, такий що буде утворювати ліпідний бішар, може вважатися підходящим для одержання складів згідно з даним винаходом.

- 5 У Таблиці 1 наведений перелік переважних фосфоліпідів згідно з одним із варіантів реалізації даного винаходу.

Таблица 1

## Переважні (фосфо)ліпіди

Жирний ланцюг		Фосфоліпід: тип і заряд					
Назва (назви)	Довжина: число подвійних зв'язків	Фосфатидилхолін / ±	Фосфатидилетаноламін / ±	Сфінгомієлін / +	Фосфатидилгліцерин / -	Фосфатидилінозит / -	Фосфатидна кислота / -
		Основний ліпід, L1	Основний ліпід, L1	Основний ліпід, L1	Допоміжн. ліпід, L2	Допоміжн. ліпід, L2	Допоміжн. ліпід, L2
Беген(о)їл	C24						
Ерука(о)їл	C22						
	C22: 1-13цис						
Арахін(о)їл	C20						
Гадолен(о)їл	C20: 1-11цис						
Арахідон(о)їл	C20: 4-5,8,11,14цис						
Оле(о)їл	C18: 1-9цис	DOPC	DOPE	SM-олеїл	DOPG	DOPI	DOPA
Стеар(о)їл	C18						
Лінол(о)їл	C18: 2-9,12цис	(PC-coї /	(PE-coї /	SM	(PC-Coї /	(PI-coї /	(PA-coї /
Ліноле(н)о)їл	C18: 3-9,12,15цис	PC-яйця)	PE-яйця)	головного мозку	PC-яйця)	PI-печінки)	PA-яйця)
Пальмітоле(о)їл	C18: 1-9цис						
Пальміт(о)їл	C16						
Міріст(о)їл	C14	DMPC	DMPE	SM-Мірістїл	DMPG	DMPI	
Лаур(о)їл	C12	DLPC	DLPE	SM-Лаурїл			DLPA
Капр(о)їл	C10						
Діапазон віднозн. концентрацій L1/L2 (М/М)			1/0	1/0	10/1-1/1	10/1-3/1	10/1-5/1
Діапазон концентрацій "загального ліпиду"* (мас. %)			0,5-45	0,5-45	0,5-40	0,5-40	0,5-40
*Загальний ліпід включає фосфоліпід(фосфоліпіди),поверхнево-активну речовину (речовини) і всі ліпофільні наповнювачі							

- 10 [0053] Переважні ліпіди в контексті даного винаходу є незарядженими й утворюють стабільні, добре гідратовані бішари; фосфатидилхоліни, фосфатидилетаноламін і сфінгомієліни є найбільш відомими представниками зазначених ліпідів. Будь-які з них можуть містити ланцюги, перераховані в Таблиці 1, ті, які утворюють бішари з рідкою фазою, в яких ланцюги ліпідів перебувають у неупорядкованому стані, є переважними.

- 15 [0054] Різні негативно заряджені, тобто аніонні, ліпіди також можуть бути включені у везикулярні ліпідні бішари. Привабливими прикладами зазначених заряджених ліпідів є фосфатидилгліцерини, фосфатидилінозити й небагато менш переважні – фосфатидна кислота (і її алкілефір) або фосфатидилсерин. Фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що менш складно отримувати везикули тільки з заряджених ліпідів, ніж застосовувати їх у комбінації з електронейтральним компонентом (компонентами) бішару. У випадку застосування
- 20 заряджених ліпідів буферна композиція і/або рН повинні бути обраними таким чином, щоб забезпечувати необхідний ступінь йонізації голівки ліпідів і/або необхідний ступінь електростатичної взаємодії між протилежно зарядженими молекулами лікарського засобу й ліпиду. Більше того, як і у випадку нейтральних ліпідів, заряджені компоненти ліпідного бішару по суті можуть містити будь-який із ланцюгів, перерахованих у Таблиці 1. Однак ланцюги, які
- 25 утворюють ліпідні бішари з рідкою фазою, є явно переважними як внаслідок підвищуючої адаптованості везикул ролі текучості жирних ланцюгів, яка збільшується, так і внаслідок більшої здатності ліпідів у рідкій фазі змішуватися один із одним.

[0055] Ланцюг ліпиду, отримуваний із жирної кислоти або жирного спирту, як правило, обраний із основних типів аліфатичних ланцюгів у наступних таблицях:

Таблиця 2

(Найбільш) переважні залишки основних лінійних насичених жирних ланцюгів

Умовне позначення	Систематична назва	Тривіальна назва
12:0	Додекановий	Лауриновий
13:0	Тридекановий	
14:0	Тетрадекановий	Мірістиновий
15:0	Пентадекановий	
16:0	Гексадекановий	Пальмітиновий
17:0	Гептадекановий	Маргариновий
18:0	Октадекановий	Стеариновий
19:0	Нонадекановий	
20:0	Ейкозановий	Арахідиновий
21:0	Генейкозановий	
22:0	Докозановий	Бегеновий
23:0	Трикозановий	
24:0	Тетракозановий	Лігноцеринний

Таблиця 3

(Найбільш) переважні залишки моноенових жирних ланцюгів

Умовне позначення	Систематична назва	Тривіальна назва
9-14:1 / 14:1(n-5)	цис-9-Тетрадеценний	Мірістоленний
7-16:1 / 16:1(n-9)	цис-7-Гексадеценний	
9-16:1 / 16:1(n-7)	цис-9-Гексадеценний	Пальмітолеїновий
9-18:1 / 18:1(n-9)	цис-9-Октадеценний	Олеїновий
11-18:1 / 18:1(n-7)	цис-11-Октадеценний	цис-вакценний
11-20:1 / 20:1(n-9)	цис-11-Ейкозенний	Гондоїнова
14-20:1 / 20:1(n-6)	цис-14-Ейкозеновий	
13-22:1 / 22:1(n-9)	цис-13-Докозеновий	Еруковий
15-24:1 / 24:1(n-9)	цис-15-Тетракозеновий	Нервовий
3t-18:1	транс-3-Гексадеценний	
9t-18:1	транс-9-Октадеценний	Елаїдиновий
11t-18:1	транс-11-Октадеценний	Вакценний

Таблиця 4

(Найбільш) переважні залишки дієнових і полієнових жирних ланцюгів

Умовне позначення	Систематична назва	Тривіальна назва
10,13c-16:2 / 16:2(n-3)	10-цис, 13-цис-Гексадекадієновий	
7,10c-16:2 / 16:3(n-6)	7-цис, 10-цис-Гексадекадієновий	
7,10,13c-16:3 / 16:3(n-3)	7-цис, 10-цис, 13-цис-Гексадекатрієновий	
12,15c-18:2 / 18:2(n-3)	12-цис, 15-цис-Октадекадієновий	α-Лінолевий
10,12t-18:2 / 18:2(n-6)	транс-10, транс-12-Октадекадієновий	
9,12c-18:2 / 18:2(n-6)	9-цис, 12-цис-Октадекадієновий	γ-Лінолевий
9,12,15c-18:3 / 18:3(n-3)	9-цис, 12-цис, 15-цис-Октадекатрієновий	α-Ліноленовий
6,9,12c-18:3 / 18:3(n-6)	6-цис, 9-цис, 12-цис-Октадекатрієновий	γ-Ліноленовий
9c,11c,13t-18:3	9-цис, 11-транс, 13-транс-Октадекатрієновий	α-Елеостеариновий
8t,10t,12c-18:3	8-транс, 10-транс, 12-цис-Октадекатрієновий	Календовий
6,9,12,15c-18:4 / 18:4(n-3)	6,9,12,15-Октадекатетраєновий	Стеаридоновий
3,6,9,12c-18:4 / 18:4(n-6)	3,6,9,12-Октадекатетраєновий	
3,6,9,12,15c-18:5 / 18:5(n-3)	3,6,9,12,15-Октадекапентаєновий	
14,17c-20:2 / 20:2(n-3)	14-цис, 17-цис-Ейкозадієновий	

(Найбільш) переважні залишки дієнових і полієнових жирних ланцюгів

Умовне позначення	Систематична назва	Тривіальна назва
11,14с-20:2 / 20:2(н-6)	11-цис,14-цис-Ейкозадієновий	
11,14,17с-20:3 / 20:3(н-3)	8-цис,11-цис,14-цис-Ейкозатрієновий	Дигомо-α-ліноленовий
8,11,14с-20:3 / 20:3(н-6)	8-цис,11-цис,14-цис-Ейкозатрієновий	Дигомо-γ-ліноленовий
5,8,11с-20:3 20:3(н-9)	5,8,11-повністю-цис-Ейкозатрієновий	'Mead's'
5,8,11,14с-20:4 / 20:4(н-6)	5,8,11;14-повністю-цис-Ейкозатетраєновий	Арахідоновий
8,11,14,17с-20:4 / 20:4(н-3)	8,11,14,17-повністю-цис-Ейкозатетраєновий	
5,8,11,14,17с-20:5 або 20:5(н-3)	5,8,11,14,17-повністю-цис-Ейкозапентаєновий	
13,16с-22:2	13,16-Докозадієновий	
13,16,19с-22:3 / 22:3(н-3)	13,16,19-Докозатрієновий	
10,13,16с-22:3 / 22:3(н-6)	10,13,16-Докозатрієновий	
7,10,13,16с-22:4 / 22:4(н-6)	7,10,13,16-Докозатетраєновий	Адреновий
4,7,10,13,16с-22:5 або 22:5(н-6)	4,7,10,13,16-Докозапентаєновий	
4,7,10,13,16,19с-22:5 або 22:6(н-3)	4,7,10,13,16,19-Докозагексаєновий	

[0056] Також можливі інші комбінації подвійних зв'язків або положень.

- 5 [0057] Крім того, підходящі жирні залишки можуть бути розгалуженими, наприклад, можуть містити метильну групу в ізо- або антеізо-положенні ланцюга жирних кислот, або ж ближче до середини ланцюга як у 10-R-метилоктадекановій кислоті або туберкулостеариновому ланцюзі. Відносно важливими серед розгалужених жирних кислот також є ізопреноїди, багато з яких отримані з 3,7,11,15-тетраметилгексадек-транс-2-ен-1-олу, аліфатичного спирту хлорофілу. Приклади включають 5,9,13,17-тетраметилоктадеканову кислоту й особливо 3,7,11,15-тетраметилгексадеканову (фітанову) і 2,6,10,14-тетраметилпентадеканову (пристанову) кислоти. Хорошим джерелом 4,8,12-триметилтридеканової кислоти є морські організми. Також можлива комбінація подвійних зв'язків і бічних ланцюгів у жирному залишку.

- 15 [0058] Як альтернатива, підходящі жирні залишки можуть містити одну або декілька окси- або циклічних груп, особливо в середині або біля кінця ланцюга. Найбільш відомими серед останніх, аліциклічних жирних кислот, є ті, які містять циклопропанове (та іноді циклопропенове) кільце, а також можуть зустрічатися циклогексильні та циклогептильні кільця й можуть підходити для цілей даного винаходу. 2-(D)-гідрокси-жирні кислоти більш поширені, ніж аліциклічні жирні кислоти, й також являють собою важливі складові сфінголіпідів. Також становлять інтерес 15-гідроксигексадеканова і 17-гідроксиоктадеканова кислоти й можливо 9-гідроксиоктадека-транс-10,транс-12-дієнова (диморфеколева) і 13-гідроксиоктадека-цис-9,транс-11-дієнова коріолева (coriolic) кислота. Можливо, найбільш відомою гідроксил-жирною кислотою в сучасному застосуванні у фармацевтиці є рицинолева кислота, D-(-)-12-гідроксиоктадек-цис-9-єнова кислота, яка становить до 90 % касторової олії, яку також дуже часто застосовують у гідрогенізованій формі. Епокси-, метокси- і фураноїд-жирні кислоти являють собою лише
- 20 обмежений практичний інтерес у контексті даного винаходу.

- 25 [0059] Загалом, ненасиченість, розгалуження або будь-який інший вид отримання похідних жирної кислоти найбільш сумісний із наміром даного винаходу розташування ділянки зазначеної модифікації в середній або кінцевій частині ланцюга жирних кислот. Цис-ненасичені жирні кислоти також більш переважні, ніж транс-ненасичені жирні кислоти, і жирні радикали з меншим числом подвійних зв'язків переважні в порівнянні з радикалами з численними подвійними зв'язками внаслідок чутливості останніх до окислювання. Більше того, ліпіди з симетричними ланцюгами, як правило, більше підходять, ніж ліпіди з асиметричними ланцюгами.

- 30 [0060] Переважний ліпід Формули II являє собою, наприклад, природний фосфатидилхолін, який зазвичай називають лецитином. Він може бути отриманий із яйця (багате на радикали пальмітинової, C16:0, і олеїнової, C18:0, кислоти, а також містить радикали стеаринової, C18:0,

пальмітолеїнової, C16:1, ліноленової, C18:2, і арахідонової, C20:4, кислоти), соєвих бобів (багаті на ненасичені ланцюги C18, а також містять деякі радикали пальмітинової кислоти серед декількох інших), кокоса (багатий на насичені ланцюги), оливок (багаті на мононенасичені ланцюги), шафрану (сафлору) і соняшників (багаті на n-6 лінолеву кислоту), лляного насіння (багате на n-3 ліноленову кислоту), з жиру кита (багатий на n-3 мононенасичені ланцюги), з первоцвіту або примули (багата на n-3 ланцюги). Часто джерелом переважних природних фосфатидилетаноламінів (які зазвичай називають кефалінами) є яйце або соєві боби. Переважні сфінгомієліни біологічного походження, як правило, отримують із яєць або тканини головного мозку. Джерелом переважних фосфатидилсеринів також, як правило, є речовина головного мозку, тоді як фосфатидилгліцерин переважно екстрагують із бактерій, таких як *E. Coli*, або ж отримують за допомогою трансфосфатидилування з використанням фосфоліпази D, використовуючи як початкові речовини природний фосфатидилхолін. Переважно застосовувані фосфатидилінозити виділяють із комерційних фосфоліпідів соєвих бобів або екстрактів бичачої печінки. Переважну фосфатидну кислоту або екстрагують із будь-якого з зазначених джерел, або одержують із використанням фосфоліпази D з підходящого фосфатидилхоліну.

[0061] Крім того, синтетичні фосфатидилхоліни (R4 у Формулі II відповідає 2-триметиламонійетилю) і R1 та R2 являють собою аліфатичні ланцюги, визначені в попередньому абзаці, з 12-30 атомами вуглецю, переважно з 14-22 атомами вуглецю і ще більш переважно з 16-20 атомами вуглецю, за умови, що зазначені ланцюги повинні бути обрані так, щоб отримані ESA містили рідкі ліпідні бішари. Це, як правило, означає використання відносно коротких насичених і відносно більш довгих ненасичених ланцюгів. Синтетичні сфінгомієліни (R4 у Формулі IIB відповідає 2-триметиламонійетилю) і R1 являють собою аліфатичний ланцюг, визначений у попередньому абзаці, з 10-20 атомами вуглецю, переважно з 10-14 атомами вуглецю на повністю насичений ланцюг і з 16-20 атомами вуглецю на ненасичений ланцюг.

[0062] Синтетичні фосфатидилетаноламіни (R4 являє собою 2-аміноетил), синтетичні фосфатидні кислоти (R4 являє собою протон) або їх ефір (R4 відповідає, наприклад, коротколанцюжковому алкілу, такому як метил або етил), синтетичні фосфатидилсерини (R4 являє собою L- або D-серин) або синтетичні фосфатидил(полі)спирти, такі як фосфатидилінозит, фосфатидилгліцерин (R4 являє собою L- або D-гліцерин), переважні як ліпіди, де R1 і R2 являють собою жирні залишки ідентичного типу і довжини або типу і довжини, що відрізняються незначно, особливо такі як наведені у відповідних таблицях, представлених раніше в тексті. Більше того, R1 може являти собою алкеніл та ідентичні R2 гідроксиалкільні групи, такі як тетрадецилгідрокси або гексадецилгідрокси, наприклад, у дитетрадецил- або дигексадецилфосфатидилхоліні, або етаноламіні, R1 може являти собою алкеніл і R2 гідроксиацил, наприклад, плазмалоген (R4 2-триметиламонійетил) або R1 може являти собою ацил, такий як лаурил, мірістоїл або пальмітоїл, і R2 може являти собою гідрокси, як, наприклад, у природних або синтетичних лізофосфатидилхолінах або лізофосфатидилгліцерилах, або лізофосфатидилетаноламінах, таких як 1-мірістоїл або 1-пальмітоїллізофосфатидилхолін, або -фосфатидилетаноламін; часто R3 являє собою водень.

[0063] Ліпід Формули IIB також являє собою підходящий ліпід згідно з даним винаходом. У Формулі IIB  $n = 1$ , R1 являє собою алкенільну групу, R2 являє собою ациламідогрупу, R3 являє собою водень і R4 являє собою 2-триметиламонійетил (холінова група). Зазначений ліпід відомий під назвою сфінгомієлін.

[0064] Крім того, підходящі ліпіди являють собою аналог лізофосфатидилхоліну, такий як 1-лауроїл-1,3-дигідроксипропан-3-фосфорилхолін, моногліцерид, такий як моноолеїн або мономірістин, цереброзид, керамід полігексозид, сульфатид, сфінгоплазмалоген, гангліозид або гліцерид, який не містить вільної чи етерифікованої фосфорильної або фосфоно-, або фосфіногрупи в 3 положенні. Прикладом зазначеного гліцериду є діацилгліцерид або 1-алкеніл-1-гідрокси-2-ацилгліцерид із будь-якими ацильними або алкенільними групами, в якому 3-гідроксигрупа є етерифікованою однією з зазначених вуглеводних груп, наприклад, галактозильною групою, як, наприклад, моногалактозилгліцерин.

[0065] Ліпіди з необхідними властивостями голівок або груп ланцюгів також можуть бути утворені біохімічними способами, наприклад, за допомогою фосфоліпаз (таких як фосфоліпаза A1, A2, B, C і, зокрема, D), десатураз, елонгаз, ацилтрансфераз і т.д. з природних або синтетичних попередників.

[0066] Крім того, підходящий ліпід являє собою будь-який ліпід, який міститься в біологічних мембранах і може бути екстрагований за допомогою неполярних органічних розчинників, таких як хлороформ. Крім уже зазначених ліпідів, такі ліпіди також включають, наприклад, стероїди, такі як естрадіол, або стероли, такі як холестерин, бета-ситостерол, десмостерол, 7-кетохолестерин або бета-холестанол, жиророзчинні вітаміни, такі як ретиноїди, вітаміни, такі як

вітамін A1 або A2, вітамін E, вітамін K, такий як вітамін K1 чи K2, або вітамін D1 чи D3 і т.д.

[0067] Менш розчинні амфифільні компоненти містять або переважно містять синтетичний ліпід, такий як мірістолеол, пальмітолеол, петроселініл, петроселаїдил, олеол, елаїдил, цис- або транс-вакценол, ліноліл, ліноленіл, лінолаїдил, октадекатетраенол, гондоіл, ейкозенол, ейкозадієнол, ейкозатрієнол, арахідоіл, цис- або транс-докозенол, докозадієнол, докозатрієнол, докозатетраенол, лауроіл, тридеканол, мірістоіл, пентадеканоіл, пальмітоіл, гептадеканоіл, стеарол або нонадеканоіл, гліцерофосфоліпід або відповідні похідні з розгалуженими ланцюгами або відповідна діалкільна похідна, або похідна сфінгозину, гліколіпід, або інший діацил- або діалкілліпід.

[0068] Більш розчинний амфифільний компонент (компоненти) часто отримують із менш розчинних компонентів, перерахованих вище, і для підвищення розчинності містить замісники і/або утворює комплекси, і/або пов'язаний із бутаноїльним, пентаноїльним, гексаноїльним, гептаноїльним, октаноїльним, нонаноїльним, деканоїльним або ундеканолієм замісником або декількома взаємно незалежними обраними замісниками або з іншою речовиною для покращення розчинності.

[0069] Додатковий підходящий ліпід являє собою похідну діацил- або діалкіл-гліцерофосфоетаноламіназополіетоксиден, дидеканолфосфатидилхолін або діацилфосфоолігомальтобіонамід.

[0070] У деяких варіантах реалізації кількість ліпиду в складі становить від приблизно 1 мас. % до приблизно 12 мас. %, від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, від приблизно 1 мас. % до приблизно 4 мас. %, від приблизно 4 мас. % до приблизно 7 мас. % або від приблизно 7 мас. % до приблизно 10 мас. %. У конкретному варіанті реалізації ліпід являє собою фосфоліпід. У іншому конкретному варіанті реалізації зазначений фосфоліпід являє собою фосфатидилхолін.

[0071] У деяких варіантах реалізації ліпід у складі не включає алкілізофосфоліпід. У деяких варіантах реалізації ліпід у складі не включає поліенілфосфатидилхолін.

#### 4.2. ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНА РЕЧОВИНА

[0072] Термін "поверхнево-активна речовина" має своє звичайне значення. Перелік відповідних поверхнево-активних речовин і пов'язаних із поверхнево-активними речовинами визначень наведений у ЕР 0475160 A1 (див., наприклад, стор. 6,1.5 - стор. 14.1.17) і патенті США 6165500 (див., наприклад, стовп. 7,1.60 - стовп. 19,1.64), кожний із яких повністю включений у даний опис за допомогою посилання, і у відповідних довідниках з поверхнево-активних речовин або фармацевтичних довідниках, таких як Handbook of Industrial Surfactants або Фармакопея США, Європейська Фармакопея. У деяких варіантах реалізації поверхнево-активні речовини являють собою поверхнево-активні речовини, описані в Таблицях 1-18 публікації заявки на патент США 2002/0012680 A1, опублікованої 31 січня 2002 року, повний опис якої включений у даний опис за допомогою посилання. Отже, наступний перелік тільки пропонує вибір, який у жодному разі не є повним або виключним, декількох класів поверхнево-активних речовин, найбільш типових або підходящих відповідно до даної заявки на патент. Переважні поверхнево-активні речовини для застосування згідно з даним винаходом включають поверхнево-активні речовини з гідрофільно-ліпофільним балансом (ГЛБ) більше 12. Зазначений перелік включає йонізовані довголанцюжкові жирні кислоти або довголанцюжкові жирні спирти, солі амонію й довголанцюжкових жирних кислот, такі як алкіл- або алкеноіл-триметил-, -диметил- і метил-амонієві солі, алкіл- або алкеноіл-сульфатні солі, довгий жирний ланцюг-диметиламіноксиди, такі як алкіл- або алкеноіл-диметиламіноксиди, довгий жирний ланцюг-, наприклад, алканоіл, диметиламіноксиди й, зокрема, додецилдиметиламіноксид, довгий жирний ланцюг-, наприклад, алкіл-N-метилглюкамід й алканоіл-N-метилглюкамід, такі як MEGA-8, MEGA-9 і MEGA-10, N-довгий жирний ланцюг-N,N-диметилгліцини, наприклад, N-алкіл-N,N-диметилгліцини, 3-(довгий жирний ланцюг-диметиламоній)-алкансульфонати, наприклад, 3-(ацилдиметиламоній)-алкансульфонати, похідні сульфосукцинатних солей із довгими жирними ланцюгами, такі як біс(2-етилалкіл)сульфосукцинатні солі, довгий жирний ланцюг-сульфобетайни, наприклад, ацилсульфобетайни, бетайни з довгими жирними ланцюгами, такі як EMPIGEN BB або ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-10 або -3-8, або поліетиленглікольацилфенільні ефіри, зокрема, нонаетиленглікольоктилфенільний ефір, поліетилен-довгий жирний ланцюг-ефіри, зокрема, поліетиленацилові ефіри, такі як нонаетилендециловий ефір, нонаетилендодециловий ефір або октаетилендодециловий ефір, поліетиленглікольізоацилові ефіри, такі як октаетиленглікольізотридециловий ефір, ефіри поліетиленглікольсорбітан-довгий жирний ланцюг, наприклад, поліетиленглікольсорбітанацилові ефіри і, зокрема, поліоксиетиленмонолаурат (наприклад, полісорбат 20 або Tween 20), поліоксиетиленсорбітанмоноолеат (наприклад, полісорбат 80 або



Tween 80), поліоксиетиленсорбітанмонолауролейлат, поліоксиетиленсорбітанмонопетроселінат, поліоксиетиленсорбітанмірістолейлат, поліоксиетиленсорбітанпальмітолейлат, поліоксиетиленсорбітан-п-етроселінілат, ефіри полігідроксиетилен-довгий жирний ланцюг, наприклад, полігідроксиетиленацилові ефіри, такі як полігідроксиетиленлаурилові ефіри, полігідроксиетиленмірістоїлові ефіри, полігідроксиетиленцетилстеарилові ефіри, полігідроксиетиленпальмітилові ефіри, полігідроксиетиленолеоїлові ефіри, полігідроксиетиленпальмітолеоїлові ефіри, полігідроксиетиленлінолеїлові ефіри, полігідроксиетилен-4 або 6, або 8, або 10, або 12-лаурилові, мірістоїлові, пальмітоїлові, пальмітолеїлові, олеоїлові або ліноїлові ефіри (серії Brij) або у відповідних складних ефірах, полігідроксиетилен-лаурат, -мірістат, -пальмітат, -стеарат або -олеат, зокрема, полігідроксиетилен-8-стеарат (Myrj 45) і полігідроксиетилен-8-олеат, поліетоксильована касторова олія 40 (Кремофор EL), сорбітан-моно-довгий жирний ланцюг, наприклад, алкілат (серії Arlacel або Span), зокрема, у вигляді сорбітанмонолаурату (Arlacel 20, Span 20), довгий жирний ланцюг-, наприклад ацил-N-метилглюкамід, алканол-N-метилглюкамід, зокрема, деканоїл-N-метилглюкамід, додеканоїл-N-метилглюкамід, сульфати з довгими жирними ланцюгами, наприклад, алкілсульфати, алкілсульфатні солі, такі як лаурилсульфат (SDS), олеоїлсульфат; тіоглюкозиди з довгими жирними ланцюгами, такі як алкілтіоглюкозиди й, зокрема, гептил-, октил- і ноніл-бета-D-тіоглюкопіранозид; похідні різних вуглеводів з довгими жирними ланцюгами, такі як пентози, гексози й дисахариди, зокрема, алкілглюкозиди й мальтози, такі як гексил-, гептил-, октил-, ноніл- і децил-бета-D-глюкопіранозид або D-мальтопіранозид; також сіль, зокрема, натрієву сіль, холат, дезоксихолат, глікохолат, глікодезоксихолат, тауродезоксихолат, таурохолат, сіль жирної кислоти, зокрема, олеат, елаїдат, лінолеат, лаурат або мірістат, найбільш часто в натрієвій формі, лізофосфоліпіди, н-октадециленгліцерофосфатидну кислоту, октадециленфосфорилгліцерин, октадециленфосфорилсерин, н-довгий жирний ланцюг-гліцерофосфатидні кислоти, такі як н-ацилгліцерофосфатидні кислоти, зокрема, лаурилгліцерофосфатидні кислоти, олеоїлгліцерофосфатидну кислоту, н-довгий жирний ланцюг-фосфорилгліцерин, такий як н-ацилфосфорилгліцерин, зокрема, лаурил-, мірістоїл, олеоїл- або пальмітоєлоїл-фосфорилгліцерин, н-довгий жирний ланцюг-фосфорилсерин, такий як н-ацилфосфорилсерин, зокрема, лаурил-, мірістоїл-, олеоїл- або пальмітоєлоїл-фосфорилсерин, н-тетрадецилгліцерофосфатидну кислоту, н-тетрадецилфосфорилгліцерин, н-тетрадецилфосфорилсерин, відповідні елаїдоїл-, вакценіл-лізофосфоліпіди, відповідні коротколанцюжкові фосфоліпіди, а також всі поверхнево-активні й, таким чином, дестабілізуючі мембрану поліпептиди. Ланцюги поверхнево-активних речовин, як правило, вибирають так, щоб вони перебували в рідкому стані або щонайменше щоб вони були сумісні зі збереженням рідкого стану ланцюгів у агрегатах-носіях.

[0073] У Таблиці 5 наведений перелік переважних поверхнево-активних речовин відповідно до одного з варіантів реалізації даного винаходу.

Таблиця 5

## Переважні поверхнево-активні речовини

Жирний ланцюг		Нейонні поверхнево-активні речовини (S)				Обрані товарні знаки
		Голівка/Тип/ТМ				
Назва (назви)	Довжина: число подвійних зв'язків	POE-сорбіта- новий ефір	POE- ефір	POE- ефір	POE- феноксиефір	
		Tween	Brij, Macrogol	Myrj, Nonex	Triton	
Беген(о)їл	C24					
Ерука(о)їл	C22					
Арахін(о)їл	C22:1-13цис					
Гадолен(о)їл	C20					
	C20:1-11цис					
Арахідон(о)їл	C20:4-					
	5.8.11.14цис					

## Переважні поверхнево-активні речовини

Жирний ланцюг		Нейонні поверхнево-активні речовини (S)			
		Голівка/Тип/ТМ			
Назва (назви)	Довжина: число подвійних зв'язків	POE-сорбіта- новий ефір	POE- ефір	POE- ефір	POE- феноксиефір
Оле(о)їл	C18:1-9цис	Tween 80	Brij 98	Simulsol- 2599	Triton100**
Стеар(о)їл	C18	Tween 60		Myrj-52	
Лінол(о)їл	C18:2- 9,12цис				
Ліноле(н/о)їл	C18:3- 9,12,15цис				
Пальмітоле(о)їл	C18:1-9цис				
Пальміт(о)їл	C16	Tween 40		NN	
Міріст(о)їл	C14				
Лаур(о)їл	C12	Tween 20	Brij 35	NN	
Капр(о)їл	C10				
Діапазон концентрацій L/S (М/М)	відносних	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	5/1 - 1/1	4/1 - 3/2
		NN: не легко доступна на ринку, але по суті підходяща **Triton являє собою не олеат, а похідну октилфенокси-POE Myrj-45: Stearoyl-EO8; Myrj-49: Stearoyl-EO20 (не на ринку); Myrj- 59: Stearoyl-EO100; Myrj-52: Stearoyl-EO40; Simulsol-2599 = Макрогол-10-олеат			
		Brij-98: Oleoyl-EO20 Brij-35: Lauryl-EO23			

- 5 [0074] У деяких варіантах реалізації поверхнево-активна речовина являє собою нейонну поверхнево-активну речовину. Зазначена поверхнево-активна речовина може бути присутньою в складі в кількості, яка становить від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. %, від приблизно 1 мас. % до приблизно 4 мас. %, від приблизно 4 мас. % до приблизно 7 мас. % або від приблизно 7 мас. % до приблизно 10 мас. %. У деяких варіантах реалізації кількість поверхнево-активних речовин у складі становить від приблизно 0,2 % до приблизно 0,5 %. У деяких варіантах реалізації нейонна поверхнево-активна речовина обрана з групи, яка складається з: поліоксиетиленсорбітанів (полісорбатні поверхнево-активні речовини), полігідроксиетиленстеаратів або лаурилових ефірів полігідроксиетилену (поверхнево-активні речовини Brij). У конкретному варіанті реалізації поверхнево-активна речовина являє собою поліоксиетиленсорбітанмоноолеат (наприклад, полісорбат 80 або Tween 80). У деяких варіантах реалізації полісорбат може містити будь-який ланцюг з 12-20 атомами вуглецю. У деяких варіантах реалізації полісорбат є рідким у складі, який може містити один або більше подвійних зв'язків, розгалуження або циклогрупи.

## 4.3. СКЛАДИ

- 20 [0075] У деяких варіантах реалізації склади згідно з даним винаходом містять тільки один ліпід і тільки одну поверхнево-активну речовину. У інших варіантах реалізації склади згідно з даним винаходом містять більше одного ліпіду й тільки одну поверхнево-активну речовину, наприклад, два, три, чотири або більше ліпідів і одну поверхнево-активну речовину. У інших варіантах реалізації склади згідно з даним винаходом містять тільки один ліпід і більше однієї поверхнево-активної речовини, наприклад, дві, три, чотири або більше поверхнево-активних речовин і один ліпід. У інших варіантах реалізації склади згідно з даним винаходом містять

більше одного ліпиду і більше однієї поверхнево-активної речовини, наприклад, два, три, чотири або більше ліпідів і дві, три, чотири або більше поверхнево-активних речовин.

[0076] Склади згідно з даним винаходом можуть мати діапазон співвідношень ліпідів і поверхнево-активних речовин. Зазначені співвідношення можуть бути виражені у вигляді молярних відношень (моль ліпиду/моль поверхнево-активної речовини). Молярне відношення ліпиду до поверхнево-активної речовини в складах може становити від приблизно 1:3 до приблизно 30:1, від приблизно 1:2 до приблизно 30:1, від приблизно 1:1 до приблизно 30:1, від приблизно 5:1 до приблизно 30:1, від приблизно 10:1 до приблизно 30:1, від приблизно 15:1 до приблизно 30:1 або від приблизно 20:1 до приблизно 30:1. У деяких варіантах реалізації молярне відношення ліпиду до поверхнево-активної речовини в складах згідно з даним винаходом може становити від приблизно 1:2 до приблизно 10:1. У деяких варіантах реалізації відношення становить від приблизно 1:1 до приблизно 2:1, від приблизно 2:1 до приблизно 3:1, від приблизно 3:1 до приблизно 4:1, від приблизно 4:1 до приблизно 5:1 або від приблизно 5:1 до приблизно 10:1. У деяких варіантах реалізації молярне відношення становить від приблизно 10:1 до приблизно 30:1, від приблизно 10:1 до приблизно 20:1, від приблизно 10:1 до приблизно 25:1 і від приблизно 20:1 до приблизно 25:1. У конкретних варіантах реалізації відношення ліпиду до поверхнево-активної речовини становить приблизно 1,0/1,0, приблизно 1,25/1,0, приблизно 1,5/1,0, приблизно 1,75/1,0, приблизно 2,0/1,0, приблизно 2,5/1,0, приблизно 3,0/1,0 або приблизно 4,0/1,0.

[0077] Склади згідно з даним винаходом також можуть містити кількості, які варіюються, від загальної кількості наступних компонентів: ліпід і поверхнево-активна речовина разом (ТА). Кількість ТА може бути зазначена у вигляді масового відсотка від загальної маси композиції. У одному з варіантів реалізації ТА становить від приблизно 1 % до приблизно 40 %, від приблизно 5 % до приблизно 30 %, від приблизно 7,5 % до приблизно 15 %, від приблизно 5 % до приблизно 10 %, від приблизно 10 % до приблизно 20 % або від приблизно 20 % до приблизно 30 %. У конкретних варіантах реалізації ТА становить 8 %, 9 %, 10 %, 15 % або 20 %.

[0078] Обрані діапазони загальних кількостей ліпідів і співвідношень ліпід/поверхнево-активна речовина (моль/моль) для складів згідно з даним винаходом описані в Таблиці 6 нижче:

Таблиця 6

Загальна кількість і відношення ліпиду до поверхнево-активної речовини

ТА (і поверхнево-активна речовина) (%)	Ліпід/поверхнево-активна речовина (моль/моль)
від 5 до 10	від 1,0 до 1,25
від 5 до 10	від 1,25 до 1,75
від 5 до 10	від 1,75 до 2,25
від 5 до 10	від 2,25 до 3,00
від 5 до 10	від 3,00 до 4,00
від 5 до 10	від 4,00 до 8,00
від 5 до 10	від 10,00 до 13,00
від 5 до 10	від 15,00 до 20,00
від 5 до 10	від 20,00 до 22,00
від 5 до 10	від 22,00 до 25,00
від 10 до 20	від 1,0 до 1,25
від 10 до 20	від 1,25 до 1,75
від 10 до 20	від 1,25 до 1,75
від 10 до 20	від 2,25 до 3,00
від 10 до 20	від 3,00 до 4,00
від 10 до 20	від 4,00 до 8,00
від 10 до 20	від 10,00 до 13,00
від 10 до 20	від 15,00 до 20,00
від 10 до 20	від 20,00 до 22,00
від 10 до 20	від 22,00 до 25,00

[0079] Склади згідно з даним винаходом не містять фармацевтично активного агента, на який отриманий дозвіл на застосування або дозвіл контролюючого органу в будь-якій країні, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, або будь-якого іншого розладу з перерахованих

вище.

[0080] Склади згідно з даним винаходом можуть містити один або більше з наступних компонентів: співрозчинники, хелатуючі агенти, буфери, антиоксиданти, консерванти, мікробіоциди, пом'якшуючі речовини, зволожувачі, змащуючі речовини і загущувачі. Переважні

кількості можливих компонентів описані в Таблиці 7.

[0081] Склади згідно з даним винаходом можуть містити буфер для доведення рН водного розчину до діапазону від рН 3,5 до рН 9, від рН 4 до рН 7,5 або від рН 4 до рН 6,5. Приклади буферів включають, але не обмежуються ними, ацетатні буфери, лактатні буфери, фосфатні буфери і пропіонатні буфери.

[0082] Склади згідно з даним винаходом, як правило, отримують у водних середовищах. Склади можуть бути отримані зі співрозчинниками, такими як нижчі спирти, або без них.

[0083] "Мікробіоцидну" або "протимікробну" речовину зазвичай додають для зменшення кількості бактерій у фармацевтичних складах. Деякими прикладами мікробіоцидів є коротколанцюжкові спирти, включаючи етиловий та ізопропіловий спирт, хлорбутанол, бензиловий спирт, хлорбензиловий спирт, дихлорбензиловий спирт, гексахлорофен; фенольні сполуки, такі як крезол, 4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол, дихлорофен, гексахлорофен, повідон-йод; парабени, зокрема, алкілпарабени, такі як метил-, етил-, пропіл- або бутил-парабен, бензилпарабен; кислоти, такі як сорбінова кислота, бензойна кислота і їх солі; сполуки четвертинного амонію, такі як солі алконію, наприклад бромід, солі бензалконію, такі як хлорид або бромід, солі цетримонію, наприклад, бромід, феноалкецинієві солі, такі як фенододецинію бромід, цетилпіридинію хлорид та інші солі; крім того, сполуки ртуті, такі як ацетат, борат або нітрат фенолртуті, тіомерсал, хлоргексидин або його глюконат, або будь-які сполуки з антибіотичною активністю біологічного походження, або їх будь-яка підходяща суміш.

[0084] Прикладами "антиоксидантів" є бутильований гідроксианізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT) і ди-трет-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-5119, BI-L-239XX і т.д.), трет-бутилгідрохінон (TBHQ), пропілгалат (PG), 1-О-гексил-2,3,5-триметилгідрохінон (HTHQ); ароматичні аміни (дифеніламін, алкілтіо-о-анізидин, похідні етилендіаміну, карбазол, тетрагідроінденоіндол); феноли й фенольні кислоти (гваякол, гідрохінон, ванілін, галові кислоти і їх ефіри, протокатехова кислота, хінна кислота, бузкова кислота, елагова кислота, саліцилова кислота, нордигідрогваяретова кислота (NDGA), евгенол); токоферолі (включаючи токоферолі (альфа, бета, гама, дельта) і їх похідні, такі як токоферилацилат (наприклад, -ацетат, -лаурат, -мірістат, -пальмітат, -олеат, -лінолеат і т.д. або будь-який інший підходящий токоферилліпоат), токоферил-РОЕ-сукцинат; тролокс і відповідні амідні й тіокарбоксамідні аналоги; аскорбінова кислота і її солі, ізоаскорбат, (2 або 3, або 6)-о-алкіласкорбінові кислоти, аскорбілові складні ефіри (наприклад, 6-о-лауроїл, мірістоїл, пальмітоїл-, олеоїл- або лінолеоїл-Л-аскорбінова кислота і т.д.). Також підходящими є сполуки, що переважно окисляються, такі як бісульфіт натрію, метабісульфіт натрію, тіосечовина; хелатуючі агенти, такі як EDTA, GDTA, десферал; різні ендогенні захисні системи, такі як трансферин, лактоферин, феритин, церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин, альбумін, глюкоза, убіхінол-10; ферментативні антиоксиданти, такі як супероксиддисмутаза, і металеві комплекси зі схожою активністю, включаючи каталазу, глутатіонпероксидазу й менш складні молекули, такі як бета-каротин, білірубін, сечова кислота; флавоноїди (флавонони, флавоноли, флаванони, флаванонали, хакони, антоціаніни), N-ацетилцистеїн, месна, глутатіон, похідні тіогістидину, триазолі; таніни, корична кислота, гідроксикоричні кислоти і їх ефіри (кумарові кислоти і ефіри, кофеїнова кислота і її ефіри, ферулова кислота, (ізо-)хлорогенова кислота, синапова кислота); екстракти з прянощів (наприклад, гвоздики, кориці, шавлії, розмарину, мускатного горіха, орегано, гвоздикового перцю, мускату); карнозна кислота, карнозол, карболова кислота; розмаринова кислота, розмаридифенол, гентизинова кислота, ферулова кислота; екстракти з вівсяного борошна, такі як авенантрамід 1 і 2; тіоефіри, дитіоефіри, сульфоксиди, тетраалкілтиурам дисульфіді; фітинова кислота, похідні стероїдів (наприклад, U74006F); метаболіти триптофану (наприклад, 3-гідроксикінуренін, 3-гідроксиантранілова кислота) і оргонохалькогеніди.

[0085] "Загущувачі" використовують для підвищення в'язкості фармацевтичних складів і вони можуть бути обрані з фармацевтично прийнятних гідрофільних полімерів, таких як частково етерифіковані похідні целюлози, включаючи карбоксиметил-, гідроксиетил-, гідроксипропіл-, гідроксипропілметил- або метил-целюлозу; повністю синтетичних гідрофільних полімерів, включаючи поліакрилати, поліметакрилати, полі(гідроксиетил)-, полі(гідроксипропіл)-, полі(гідроксипропілметил)метакрилат, поліакрилонітрил, металісульфонат, поліетилени, поліоксиетилени, поліетиленгліколі, поліетиленгліколь-лактід, поліетиленгліколь-діакрилат, полівінілпіролідон, полівінілові спирти, полі(пропілметакриламід), співполімер

полі(пропіленфумарат-етиленгліколь), полуксамери, поліаспартамід, (перехресно зшитий гідразин) гіалуранову кислоту, силікон; природних смол, включаючи альгірати, карагінан, гуарову смолу, желатин, трагакант, (амідований) пектин, ксантан, хітозановий колаген, агарозу; їх сумішей і додаткових похідних або співполімерів та/або інших фармацевтично або щонайменше біологічно прийнятних полімерів.

[0086] Склади згідно з даним винаходом також можуть містити полярне рідке середовище. Склади згідно з даним винаходом можуть бути введені у водному середовищі. Склади згідно з даним винаходом можуть перебувати у формі розчину, суспензії, емульсії, крему, лосьйону, мазі, гелю, спрею, плівкоутворювального розчину або лаку.

[0087] У деяких варіантах реалізації даний винахід відноситься до застосування складу у вигляді везикул, описаного вище, для одержання фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією. У деяких варіантах реалізації даний винахід відноситься до складу у вигляді везикул або фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один фосфоліпід і одну нейонну поверхнево-активну речовину, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, при цьому зазначений склад або фармацевтичну композицію виготовляють для підшкірної, місцевої або внутрішньовенної доставки.

[0088] У Таблиці 7 наведений перелік переважних наповнювачів для складу.

Таблиця 7

Переважні наповнювачі для застосування в складах згідно з даним винаходом

Зазначена активність						
Антиоксидант	Молярна (М) або Віднош. мас. %*	Антибіотик	Молярна (М) або Мас. %	Буфер	Молярна	
Первинний						
Бутильований гідроксианізол, ВНА	0,1-8	Ацетат	30-150 мМ	Ацетат	30-150 мМ	
Бутильований гідрокситолуол, ВНТ	0,1-4	Бензиловий спирт	0,1-3	Фосфат	10-50 мМ	
Тимол	0,1-1	Бутилпарабен	0,1-3	Триетанолами н HCL	30-150 мМ	
Метабісульфіт (ММ = 190,1)	1-5 мМ	Етилпарабен	0,1-3			
Бісульфіт	1-5 мМ	Імідосечовина (ММ = 388,30)	0,1-1			
Тіосечовина (ММ = 76,12)	1-10 мМ	Диметоксан (ММ = 174,2)	0,03-0,1			
Монотіогліцерин (ММ = 108,16)	1-20 мМ	Метилпарабен	0,1-5			
Пропілгалат (ММ = 212,2)	0,02-0,2	Феноксietанол	0,1-5			
Аскорбат (ММ = 175,3+ іон)	1-10 мМ	Бензалконію хлорид	0,01-0,2			
Пальмітиласкорбат	0,01-1	Бензетонію хлорид	0,01-0,1			
Токоферол-PEG	0,5-5	Фенол	0,05-2			
Вторинний (хелатуючий агент)		Фенілетилови й спирт	0,1-1			
EDTA (ММ = 292)	1-10 мМ	Тимеросал	0,005-0,1			
EGTA (ММ = 380,35)	1-10 мМ					
Десферал (ММ = 656,79)	0,1-5 мМ					

\*У вигляді відсотка від кількості загального ліпиду

EGTA= Етиленгліколь-Біс-( 2-аміноетил)-N,N,N',N'-Тетраоцтова кислота

EDTA= Диетилен-Динітрил-Тетраоцтова кислота

#### 4.4. СКЛАДИ У ВИГЛЯДІ ВЕЗИКУЛ

[0089] Не обмежуючись рамками якого-небудь механізму дії або якої-небудь теорії, склади згідно з даним винаходом можуть утворювати везикули або ESAs, які характеризуються адаптованістю, деформованістю або проникаючою здатністю.

[0090] Термін "адаптованість" везикули або агрегату, яка обумовлює "допустиму кривизну поверхні", визначають як здатність даної везикули або агрегату легко змінювати свої властивості, такі як форма, ступінь подовження і відношення поверхні до об'єму. Везикули згідно з даним винаходом можуть відрізнятися здатністю регулювати форму й властивості агрегатів у відповідь на анізотропну напругу, викликувану проходженням через пори. Достатня адаптованість означає, що везикула або агрегат може витримувати різні однонапрямлені сили або напругу, таку як викликувана тиском, без обширного розпаду, що визначає "стабільний" агрегат. Якщо агрегат проходить через бар'єр, задовольняючи дану вимогу, терміни "адаптованість" і "деформованість" (форми) плюс "проникаюча здатність" по суті еквівалентні. Термін "бар'єр" у контексті даного винаходу являє собою (як наприклад, у EP 0475160 і WO 98/17255) організм із вузькими порами, які простираються по ньому всьому, при цьому зазначені вузькі пори мають радіус, який щонайменше на 25 % менший за радіус ESAs (який вважається сферичним) до проникнення зазначених ESA через дані пори.

[0091] Термін "вузький", уживаний стосовно пори, означає, що радіус пори значно, як правило, щонайменше на 25 % менший за радіус структури, яку тестують на її здатність проходити через пору. Необхідна різниця, як правило, повинна бути більшою для більш вузьких пор. Отже, використання 25 % ліміту достатньо підходить для діаметра >150 нм, тоді як вимога >100 % різниці більше підходить для більш дрібних систем, наприклад, із діаметром < 50 нм. Для діаметрів приблизно 20 нм часто необхідна різниця діаметра агрегату, яка становить щонайменше 200 %.

[0092] Термін "напівпроникний", уживаний стосовно бар'єра, означає, що розчин може проходити через трансбар'єрні отвори, тоді як суспензія неадаптованих агрегатів (достатньо великих для вживання вищенаведеного визначення "вузьких" пор) не може. Традиційні ліпідні везикули (ліпосоми), отримані з будь-якого звичайного фосфатидилхоліну в гелевій ламелярній фазі або ж із будь-якої біологічної суміші фосфатидилхолін/холестерин 1/1 моль/моль, або ж порівняно великих олійних краплях, усі з яких мають зазначений відносний діаметр, являють собою три приклади зазначених неадаптованих агрегатів.

[0093] Термін "стабільний" означає, що тестовані агрегати не змінюють діаметр спонтанно або неприйнятним чином при механічній напрузі, пов'язаній із переносом (наприклад, під час проходження через напівпроникний бар'єр), що найчастіше означає тільки фармацевтично прийнятною мірою. 20-40 % зміна зазвичай вважається прийнятною; зменшення в два рази або подвоєння діаметра агрегату являє собою межу, і більша зміна діаметра, як правило, неприйнятна. Як альтернативу й дуже підходящим чином, зміну діаметра агрегату, яка виникає в результаті проходження через пори під тиском, використовують для оцінки стабільності системи; потім використовують такі ж критерії, як і для "вузьких" пор із відповідними змінами. Для отримання правильного значення зміни діаметра агрегатів може бути необхідною поправка на ефекти потоку/закрутки. Дані процедури більш докладно описані в публікаціях заявника в Sevc et. al., Biochim. Biophys. Acta 2002; 1564: 21-30.

[0094] Таким чином, неруйнівне проходження ультрадеформованих змішаних ліпідних агрегатів через вузькі пори в напівпроникному бар'єрі показує високу адаптованість агрегатів. Якщо радіус пор у два рази менший за середній радіус агрегатів, агрегат повинен змінювати свою форму і відношення поверхні до об'єму щонайменше на 100 % для проходження через бар'єр без розпаду. Легка і оборотна зміна форми агрегату неминуче передбачає високу деформованість агрегатів і вимагає великої адаптації відношення поверхні до об'єму. Зміна відношення поверхні до об'єму по суті передбачає: а) високу об'ємну стискуваність, наприклад, у випадку компактних крапель, що містять речовину, яка відмінна від і не змішується з суспендуючою рідиною; б) високу проникність агрегатів через мембрани, наприклад, у випадку везикул, які не обмінюються рідиною між внутрішнім і зовнішнім об'ємом везикули.

[0095] Везикули або ESA згідно з даним винаходом мають "адаптованість", яку можна оцінити з використанням наступного способу: 1) вимірюють потік (ja) суспензії агрегату або ESA через напівпроникну мембрану (наприклад, гравіметрично) для різних трансбар'єрних тисків, які викликають перенос ( $\Delta p$ ); 2) розраховують залежність проникаючої здатності через бар'єр від тиску P для суспензії шляхом ділення кожної виміряної величини потоку на відповідне значення

тиску:  $P(\Delta r) = j_a(\Delta r)/\Delta r$ ; 3) спостерігають співвідношення кінцевого й початкового діаметра везикули  $2 r_{ves}(\Delta r)/2 r_{ves,0}$  (наприклад, шляхом динамічного розсіювання світла), де  $2 r_{ves}(\Delta r)$  являє собою діаметр везикули після проходження через напівпроникний бар'єр, викликуваного  $\Delta r$ , і  $2 r_{ves,0}$  являє собою початковий діаметр везикули, і за необхідності роблять поправки на ефекти потоку; і 4) порівнюють обидва набори даних  $P(\Delta r)$  відносно з  $r_{ves}(\Delta r)/r_{ves,0}$  з визначенням співіснуючого діапазону для високої адаптованості і стабільності агрегатів.

[0096] Також є підходящою, але не обов'язковою, параметризація експериментальних даних проникаючої здатності в рамках наближення Максвелла відносно необхідного значення тиску  $p^*$  і відносно максимального значення проникаючої здатності  $P_{max}$ . Можна сумувати всі "внески" в рушійну енергію агрегатів (енергія/енергії деформації, теплова енергія, робота зрушення і т.д.) в одну загальну енергію. Потім може бути взятий рівноважний ступінь заповнення енергетичних рівнів агрегату для відповідності розподілу Максвелла. У остаточному підсумку роблять висновок про те, що всі агрегати з загальною енергією, більшою за енергію активації,  $E \geq E_A$ , проникають через бар'єр. Потім визначають імовірність проходження через пори для зазначених агрегатів за допомогою наступної формули, де  $e$  являє собою безрозмірні одиниці енергії активації  $E_A$  агрегатів:

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

[0097] Отже, можна представляти проникаючу здатність даної суспензії відносно бар'єра у вигляді функції тиску, що викликає перенос, за допомогою наступної формули, де  $P_{max}$  являє собою максимально можливу проникаючу здатність відносно даного бар'єра (для агрегатів із нульовим опором переносу дана проникаюча здатність ідентична проникаючій здатності потоку суспендуемого середовища), і  $p^*$  являє собою регульований параметр, який описує чутливість до тиску й, таким чином, опір переносу, тестованої системи (для бар'єрів із фіксованим радіусом пор дана чутливість являє собою функцію тільки властивостей агрегату; для не взаємодіючих часток над чутливістю переважає адаптованість агрегатів, що дозволяє зробити припущення, що  $p^*$  пропорційна  $1/p^*$

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

[0098] Інші способи тестування деформованості та адаптованості, які можуть бути використані для одержання характеристик композицій згідно з даним винаходом, наведені, наприклад, у публікаціях заявок на патент США 2004/0071767 і 2004/0105881, кожна з яких включена в даний опис за допомогою посилання так, якби вона була повністю викладена в даному описі.

#### 4.5 СПОСОБИ ВВЕДЕННЯ/ЛІКУВАННЯ

[0099] У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіполіпідемією, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, які включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один фосфоліпід і одну нейонну поверхнево-активну речовину. У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіполіпідемією, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, що включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка складається по суті з щонайменше одного фосфоліпиду і однієї нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і можливо буферів, антиоксидантів, консервантів, мікробіцидів, протимікробних речовин, пом'якшуючих речовин, співрозчинників і/або загущувачів. У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіполіпідемією, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, які включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка складається з щонайменше одного фосфоліпиду і однієї нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і одного або більше з наступних речовин: буфери, антиоксиданти, консерванти, мікробіциди, протимікробні речовини, пом'якшуючі речовини, співрозчинники й загущувачі. У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів,

пов'язаних із запаленням, астми, бронхоспазму, атеротромботичних серцевосудинних розладів, венозних тромботичних розладів, болю, дисменореї, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, метаболізму жирних кислот, токсичності, викликаной металами, або іншої токсичності, хвороби Альцгеймера, подагри або дегенерації жовтої плями, такої як AMD, або грибової інфекції, які включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один фосфоліпід і одну нейонну поверхнево-активну речовину, при цьому зазначена фармацевтична композиція секвеструє органічну речовину при введенні. У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів, пов'язаних із запаленням, астми, бронхоспазму, атеротромботичних серцевосудинних розладів, венозних тромботичних розладів, болю, дисменореї, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, метаболізму жирних кислот, токсичності, викликаной металами, або іншої токсичності, хвороби Альцгеймера, подагри або дегенерації жовтої плями, такої як AMD, або грибової інфекції, які включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка по суті складається зі щонайменше одного фосфоліпиду і однієї нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і можливо буферів, антиоксидантів, консервантів, мікробіоцидів, протимікробних речовин, пом'якшуючих речовин, співрозчинників і/або загущувачів, при цьому зазначена фармацевтична композиція секвеструє органічну речовину при введенні. У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропоновані способи лікування розладів, пов'язаних із запаленням, астми, бронхоспазму, атеротромботичних серцевосудинних розладів, венозних тромботичних розладів, болю, дисменореї, гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії, метаболізму жирних кислот, токсичності, викликаной металами, або іншої токсичності, хвороби Альцгеймера, подагри або дегенерації жовтої плями, такої як AMD, або грибової інфекції, які включають введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка складається зі щонайменше одного фосфоліпиду і однієї нейонної поверхнево-активної речовини, фармацевтично прийнятного носія і одного або більше з наступних речовин: буфери, антиоксиданти, консерванти, мікробіоциди, протимікробні речовини, пом'якшуючі речовини, співрозчинники і/або загущувачі, при цьому зазначена фармацевтична композиція секвеструє органічну речовину при введенні.

#### 4.6. УПАКОВКИ

[0100] У іншому варіанті реалізації згідно з даним винаходом запропонована фармацевтична упаковка або набір, який містить одну або більше ємностей, заповнених складом згідно з даним винаходом, та інструкції з введення зазначеного складу пацієнту або суб'єкту, який цього потребує, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією. У деяких варіантах реалізації склад містить один або більше фосфоліпідів і одну або більше поверхнево-активних речовин. У деяких варіантах реалізації склад не містить неліпідного не поверхнево-активного фармацевтично активного агента, на який отриманий дозвіл на застосування або дозвіл контролюючого органу в будь-якій країні, для лікування розладів, пов'язаних із дефіцитами жирних кислот, метаболізмом жирних кислот, гіпертригліцеридемією і гіперхолестеринемією, або іншого розладу з перерахованих вище. У різних варіантах реалізації ємність містить склад, приготований у вигляді суспензії, емульсії, гелю, крему, лосьйону, спрею, плівкоутворювального розчину або лаку. Згідно з даним винаходом запропоновані упаковки або набори, які можна застосовувати в будь-якому з вищеописаних способів.

#### 5. ПРИКЛАДИ

##### 5.1 Приклад 1: Приклади складів

[0101] Наступні типові склади для місцевого застосування можуть бути отримані згідно з наступною методикою:

##### 1. Отримання органічної фази, яка містить усі ліпофільні наповнювачі

Органічну фазу отримують шляхом зважування ліпиду, поверхнево-активної речовини, будь-яких додаткових ліпофільних наповнювачів у підходящі ємності з наступним змішуванням даних компонентів із одержанням оптично ізотропної фази, яка з'являється у вигляді прозорого розчину. У ході змішування органічна фаза буде нагріватися, але температура не повинна підвищуватися вище 45 °C.

##### 2. Отримання водної фази

Водну фазу отримують шляхом зважування неліпофільних компонентів і води, яка служить як розчинник, у підходящі ємності, а потім шляхом змішування даних компонентів із отриманням прозорого розчину. У ході змішування температура буде підвищуватися до 40 °C.

##### 3. Отримання концентрованого проміжного продукту шляхом змішування обох фаз

Ізотропну органічну фазу й прозору водну фазу змішують при перемішуванні в підходящій посудині. До і в ході змішування температуру обох фаз необхідно підтримувати від 35 °C до



45 °С. Отриманий проміжний продукт механічно гомогенізують при 40 °С. Перед початком гомогенізації тиск у посудині знижують до -0,08 МПа. Необхідний середній розмір носія, як правило, досягають через 10 хвилин гомогенізації.

Під час отримання концентрованого проміжного продукту необхідно ретельно контролювати три параметри процесу: температуру, швидкість циркуляції гомогенізатора й загальний час обробки.

4. Отримання кінцевого нерозфасованого готового продукту шляхом змішування концентрованого проміжного продукту з буфером для розведення.

Концентрований проміжний продукт розбавляють буфером для розведення до заданої кінцевої концентрації. Суміш обережно перемішують у змішувачі при 20 °С до гомогенного стану.

[0102] У Таблиці 8 наведені кількості поверхнево-активної речовини і ліпідів та інших наповнювачів у складах трансферсом, зазначені у вигляді відсотка від загальної кількості складу.

ТАБЛИЦЯ 8: Переважні складки

Таблица 8А

У даній таблиці наведений перелік відносних кількостей кожного з компонентів переважних складів

	Ліпід мг/г	Поверхнево-активна речовина мг/г (від 1 до 10 мас.%)	Буфер (рН 4-7,5)	Протимікробні агенти (0-10 мг/г)	Антиоксиданти (0-10 мг/г)	Пом'якшуюча речовина, (0-50 мг/г)	Інший (0-50 мг/г)	Хелатуючий агент (0-25 мг/г)
1	47,944	42,056	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
2	53,750	31,250	4	5,000	0,700	30,000	15,000	3,000
3	90,561	79,439	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
4	47,944	42,056	5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
5	50,607	44,393	5	5,000	0,700	0,000	10,000	3,000
6	90,561	79,439	5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
7	49,276	43,224	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
8	53,750	31,250	6,5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
9	90,561	79,439	6,5	5,000	0,200	30,000	20,000	3,000
10	41,351	48,649	4	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
11	47,882	37,118	4	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
12	95,764	74,236	4	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
13	65,676	24,324	5	5,000	0,200	0,000	25,000	3,000
14	62,027	22,973	5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
15	124,054	45,946	5	5,000	0,200	15,000	36,510	3,000
16	62,687	32,313	6,5	5,000	0,200	15,000	0,000	3,000
17	41,853	43,147	6,5	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
18	95,764	74,236	6,5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
19	47,882	37,118	6,5	5,000	0,200	0,000	0,000	3,000
20	45,000	45,000	6,5	5,000	0,200	0,000	0,000	1,000
21	31,935	58,065	5	5,000	0,200	30,000	15,000	3,000
22	42,500	42,500	6,5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
23	38,276	51,724	4	5,000	0,200	0,000	36,510	3,000
24	42,500	42,500	4	5,000	0,200	0,000	15,000	3,000
25	85,000	85,000	4	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
26	38,276	51,724	5	5,000	0,200	30,000	0,000	1,000
27	36,429	48,571	5	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
28	72,299	97,701	5	5,000	0,200	30,000	15,000	3,000
29	46,250	46,250	6,5	5,000	0,700	0,000	20,000	3,000
30	38,804	46,196	6,5	5,000	0,700	15,000	30,000	3,000
31	36,667	33,333	6,5	5,000	0,700	30,000	10,000	3,000
32	66,667	23,333	4	5,000	0,200	0,000	0,000	3,000
33	45,833	41,667	4	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
34	31,957	38,043	4	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
35	47,143	42,857	5	5,000	0,200	30,000	25,000	1,000
36	96,905	88,095	5	5,000	0,200	30,000	20,000	3,000
37	31,957	38,043	5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
38	35,455	54,545	6,5	5,000	0,700	30,000	0,000	3,000
39	84,457	100,543	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
40	89,048	80,952	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
41	41,087	48,913	4	5,000	0,700	30,000	36,510	3,000
42	45,280	39,720	4	5,000	0,700	0,000	0,000	3,000
43	107,500	62,500	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

Продовження таблиці 8А

У даній таблиці наведений перелік відносних кількостей  
кожного з компонентів переважних складів

	Ліпід мг/г	Поверхнево-активна речовина мг/г (від 1 до 10 мас.%)	Буфер (рН 4-7,5)	Протимікробні агенти (0-10 мг/г)	Антиоксиданти (0-10 мг/г)	Пом'якшуюча речовина, ( 0-50 мг/г)	Інший ( 0-50 мг/г)	Хелатуючий агент ( 0-25 мг/г)
44	77,243	67,757	4	5,000	0,700	0,000	15,000	3,000
45	45,280	39,720	5	5,000	0,700	0,000	20,000	3,000
46	90,561	79,439	5	5,000	0,700	0,000	30,000	3,000
47	47,944	42,056	5	5,000	0,700	0,000	10,000	3,000
48	50,607	44,393	5,5	5,000	0,700	30,000	0,000	1,000
49	107,500	62,500	5,5	5,000	0,700	30,000	0,000	3,000
50	47,944	42,056	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
51	46,364	38,636	4	5,000	0,200	30,000	25,000	3,000
52	46,364	38,636	4	5,000	0,200	0,000	20,000	3,000
53	46,098	43,902	5	5,000	0,200	15,000	30,000	3,000
54	43,537	41,463	5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
55	45,000	45,000	5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
56	59,492	30,508	6,5	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
57	39,054	45,946	6,5	5,000	0,200	0,000	0,000	3,000
58	35,854	34,146	6,5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
59	50,000	40,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
60	38,571	51,429	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
61	41,954	50,546	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
62	42,632	47,368	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
63	46,098	43,902	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
64	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
65	44,198	50,802	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
66	46,453	51,047	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
67	51,221	43,779	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
68	54,167	43,333	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
69	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
70	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
71	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
72	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
73	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
74	40,000	50,000	5,5	0,000	0,700	30,000	30,000	3,000
75	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
76	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
77	40,000	50,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
78	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
79	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
80	40,000	50,000	5,5	0,000	0,700	30,000	30,000	3,000
81	40,000	50,000	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
82	44,444	55,556	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
83	66,440	23,560	5,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
84	54,000	36,000	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
85	50,000	40,000	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
86	48,611	38,889	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
87	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
88	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
89	46,575	38,425	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
90	50,000	40,000	4,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
91	94,444	75,556	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
92	46,712	38,288	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
93	48,889	39,111	4	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
94	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
95	90,000	0,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
96	68,700	8,500	7,5	5,000	0,700	30,000	36,510	1,000
97	71,460	4,720	7,8	5,000	0,700	50,000	35,000	3,000
99	71,460	4,720	7,8	5,000	0,700	50,000	15,000	3,000
98	71,460	4,720	7,8	0,000	0,700	50,000	15,000	3,000
100	71,460	4,720	7,8	0,000	0,700	50,000	35,000	3,000
101	46,575	38,425	4	0,000	0,700	0,000	0,000	3,000
102	46,575	38,425	4	0,000	0,700	0,000	0,000	3,000
103	54,643	30,357	4	5,000	0,700	0,000	0,000	3,000
104	39,72	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
105	90,00		6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

Продовження таблиці 8А

У даній таблиці наведений перелік відносних кількостей  
кожного з компонентів переважних складів

	Ліпід мг/г	Поверхнево-активна речовина мг/г (від 1 до 10 мас.%)	Буфер (рН 4-7,5)	Протимікробні агенти (0-10 мг/г)	Антиоксиданти (0-10 мг/г)	Пом'якшуюча речовина, (0-50 мг/г)	Інший (0-50 мг/г)	Хелатуючий агент (0-25 мг/г)
106	46,57	38,425	4		0,700			3,000
107	46,75	38,425	4		0,700			3,000
108	54,64	30,357	4		0,700			3,000
109	46,364	38,636	4	5,000	0,200	30,000	25,000	3,000
110	46,364	38,636	4	5,000	0,200	0,000	20,000	3,000
111	46,098	43,902	5	5,000	0,200	15,000	30,000	3,000
112	43,537	41,463	5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
113	45,000	45,000	5	5,000	0,200	0,000	30,000	3,000
114	59,492	30,508	6,5	5,000	0,200	30,000	30,000	3,000
115	39,054	45,946	6,5	5,000	0,200	0,000	0,000	3,000
116	35,854	34,146	6,5	5,000	0,200	30,000	0,000	3,000
117	50,000	40,000	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
118	38,571	51,429	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
119	41,954	50,546	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
120	42,632	47,368	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
121	46,098	43,902	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
122	39,721	50,279	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
123	44,198	50,802	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
124	46,453	51,047	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
125	51,221	43,779	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
126	54,167	43,333	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
127	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
128	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000
129	66,440	23,560	6,5	5,000	0,700	30,000	30,000	3,000

Таблиця 8В

У таблиці наведений перелік конкретних компонентів складів, перерахованих вище

Склад	Ліпід	Поверхнево-активна речовина	Буфер	Проти-мікробна речовина	Антиоксиданти	Пом'якшуюча речовина	Хелатуючий агент	Інший
1-4	Сфінгомієлін, наприклад, головного мозку	Tween 80	Лактат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
5-7	Сфінгомієлін, лауроїл	Brij 98	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
8-12	Фосфатидилхолін + Фосфатидилгліцерин	Brij 98	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	НТНҚ	Гліцерин	EDTA	Етанол
13-16	Фосфатидилхолін + фосфатидилінозит	Span 20	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	НТНҚ	Гліцерин	EDTA	Етанол
17-18	Фосфатидилхолін + фосфатидна кислота	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
19	Фосфатидилхолін + фосфатидна кислота	Brij 98 + Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
20	Фосфатидилхолін + фосфатидна кислота	Span 20 + Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
21	Фосфатидилхолін	Кремофор + Span 20	Лактат	Тимеросал	ВНА	Гліцерин	EDTA	Етанол
22	Фосфатидилхолін	Кремофор + Tween 80	Лактат	Тимеросал	ВНА	Гліцерин	EDTA	Етанол
23-28	Фосфатидилхолін	Кремофор	Лактат	Тимеросал	ВНА	Гліцерин	EDTA	Етанол
29-30	Фосфатидилетаноламін	Tween 80	Фосфат	Тимеросал	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол

У таблиці наведений перелік конкретних компонентів складів, перерахованих вище

Склад	Ліпід	Поверхнево-активна речовина	Буфер	Проти-мікробна речовина	Антиоксиданти	Пом'якшуюча речовина	Хелатуючий агент	Інший
31	Фосфатидилетаноламін	Brij 98 + Tween 80	Фосфат	Тимеросал	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
32	Фосфатидилгліцерин	Кремофор + Brij 98	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
33-37	Фосфатидилгліцерин	Brij 98	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
38-40	Фосфатидилетаноламін	Кремофор	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
41-47	Фосфатидилгліцерин	Tween 80	Пропіонат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
48-50	Фосфатидилсерин	Brij 98	Фосфат	Тимеросал	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
51-58	Фосфатидилгліцерин	Brij 98	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
59-68	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
69-71	Фосфатидилхолін	Brij 98	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
72-73	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
74	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат		ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
75	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
76	Фосфатидилхолін	Brij 98	Фосфат	Бензалконію хлорид	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
77	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
78	Фосфатидилхолін	Brij 98	Фосфат	Бензалконію хлорид	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
79	Фосфатидилхолін	Brij 98	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
80	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат		ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
81	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
82-83	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
84-88	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНА (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
89	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол

У таблиці наведений перелік конкретних компонентів складів, перерахованих вище

Склад	Ліпід	Поверхнево-активна речовина	Буфер	Проти-мікробна речовина	Антиоксиданти	Пом'якшуюча речовина	Хелатуючий агент	Інший
90-93	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
94-96	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
97-98	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
99-100	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат		ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
101-103	Фосфатидилхолін	Tween 80	Ацетат		ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)		EDTA	
104	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
105	Фосфатидилхолін		Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
106-108	Фосфатидилхолін	Tween 80	Фосфат		ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)		EDTA	
109-116	Фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід	Brij 98	Ацетат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ	Гліцерин	EDTA	Етанол
117-126	Фосфатидилхолін і лізофосфоліпід	Tween 80	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол
127-129	Фосфатидилхолін і лізофосфоліпід	Brij 98	Фосфат	Бензиловий спирт або парабен	ВНТ (0,200) метабісульфіт натрію (0,500)	Гліцерин	EDTA	Етанол

## Приклад складу 1

- 5 [0103] Склад 1 містить сфінгомієлін (головного мозку) (47,944 мг/г) як ліпід, Tween 80 (42,056 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 2

- 10 [0104] Склад 2 містить сфінгомієлін (головного мозку) (53,750 мг/г) як ліпід, Tween 80 (31,250 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (15,000 мг/г).

## Приклад складу 3

- 15 [0105] Склад 3 містить сфінгомієлін (головного мозку) (90,561 мг/г) як ліпід, Tween 80 (79,439 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 4

- 20 [0106] Склад 4 містить сфінгомієлін (головного мозку) (47,944 мг/г) як ліпід, Tween 80 (42,056 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 5

[0107] Склад 5 містить сфінгомієлін лауроїл (50,607 мг/г) як ліпід, Brij 98 (44,393 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (10,000 мг/г).

5 Приклад складу 6

[0108] Склад 6 містить сфінгомієлін лауроїл (90,561 мг/г) як ліпід, Brij 98 (79,439 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

10

Приклад складу 7

[0109] Склад 7 містить сфінгомієлін лауроїл (49,276 мг/г) як ліпід, Brij 98 (79,439 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

15

Приклад складу 8

[0110] Склад 8 містить фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерин (53,750 мг/г) як ліпід, Brij 98 (31,250 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

20

Приклад складу 9

[0111] Склад 9 містить фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерин (90,561 мг/г) як ліпід, Brij 98 (79,439 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

25

Приклад складу 10

[0112] Склад 10 містить фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерин (41,351 мг/г) як ліпід, Brij 98 (48,649 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

30

Приклад складу 11

[0113] Склад 11 містить фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерин (47,882 мг/г) як ліпід, Brij 98 (37,118 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

35

Приклад складу 12

[0114] Склад 12 містить фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерин (95,764 мг/г) як ліпід, Brij 98 (74,236 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

40

Приклад складу 13

[0115] Склад 13 містить фосфатидилхолін і фосфатидилінозит (66,676 мг/г) як ліпід, Span 20 (24,324 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г), HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (25,000 мг/г).

45

Приклад складу 14

[0116] Склад 14 містить фосфатидилхолін і фосфатидилінозит (62,027 мг/г) як ліпід, Span 20 (22,973 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

50

Приклад складу 15

[0117] Склад 15 містить фосфатидилхолін і фосфатидилінозит (124,054 мг/г) як ліпід, Span 20 (45,946 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент, і етанол (36,510 мг/г).

55

Приклад складу 16

[0118] Склад 16 містить фосфатидилхолін і фосфатидилінозит (62,687 мг/г) як ліпід, Span 20 (32,313 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, HTHQ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин

60

(30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 17

[0119] Склад 17 містить фосфатидилхолін і фосфатидну кислоту (41,853 мг/г) як ліпід, Tween 80 (43,147 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 18

[0120] Склад 18 містить фосфатидилхолін і фосфатидну кислоту (95,764 мг/г) як ліпід, Tween 80 (74,236 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 19

[0121] Склад 19 містить фосфатидилхолін і фосфатидну кислоту (47,882 мг/г) як ліпід, Brij 98 і Tween 80 (37,118 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (3,000 мг/г).

Приклад складу 20

[0122] Склад 20 містить фосфатидилхолін і фосфатидну кислоту (45,000 мг/г) як ліпід, Span 20 і Tween 80 (45,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (1,000 мг/г).

Приклад складу 21

[0123] Склад 21 містить фосфатидилхолін (31,935 мг/г) як ліпід, кремофор і Span 20 (58,065 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (15,000 мг/г).

Приклад складу 22

[0124] Склад 22 містить фосфатидилхолін (42,500 мг/г) як ліпід, кремофор і Tween 80 (42,500 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 6,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 23

[0125] Склад 23 містить фосфатидилхолін (38,276 мг/г) як ліпід, кремофор (51,724 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (36,510 мг/г).

Приклад складу 24

[0126] Склад 24 містить фосфатидилхолін (42,500 мг/г) як ліпід, кремофор (42,500 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (15,000 мг/г).

Приклад складу 25

[0127] Склад 25 містить фосфатидилхолін (85,000 мг/г) як ліпід, кремофор (85,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 4), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 26

[0128] Склад 26 містить фосфатидилхолін (38,276 мг/г) як ліпід, кремофор (51,276 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (1,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 27

[0129] Склад 27 містить фосфатидилхолін (36,429 мг/г) як ліпід, кремофор (48,571 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 28

[0130] Склад 28 містить фосфатидилхолін (72,299 мг/г) як ліпід, кремофор (97,701 мг/г) як поверхнево-активну речовину, лактатний буфер (pH 5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHA (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (15,000 мг/г).

## Приклад складу 29

[0131] Склад 29 містить фосфатидилетаноламін (46,250 мг/г) як ліпід, Tween 80 (46,250 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (20,000 мг/г).

## Приклад складу 30

[0132] Склад 30 містить фосфатидилетаноламін (38,804 мг/г) як ліпід, Tween 80 (46,196 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (15,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 31

[0133] Склад 31 містить фосфатидилетаноламін (36,667 мг/г) як ліпід, Brij 98 і Tween 80 (33,333 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 32

[0134] Склад 32 містить фосфатидилгліцерин (23,333 мг/г) як ліпід, кремофор і Brij 98 (66,667 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

## Приклад складу 33

[0135] Склад 33 містить фосфатидилгліцерин (45,833 мг/г) як ліпід, Brij 98 (41,667 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

## Приклад складу 34

[0136] Склад 34 містить фосфатидилгліцерин (31,957 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,043 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 35

[0137] Склад 35 містить фосфатидилгліцерин (47,143 мг/г) як ліпід, Brij 98 (42,857 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (1,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (25,000 мг/г).

## Приклад складу 36

[0138] Склад 36 містить фосфатидилгліцерин (96,905 мг/г) як ліпід, Brij 98 (88,095 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (20,000 мг/г).

## Приклад складу 37

[0139] Склад 37 містить фосфатидилгліцерин (31,957 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,043) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 38

[0140] Склад 38 містить фосфатидилетаноламін (35,455 мг/г) як ліпід, кремофор (54,545 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

## Приклад складу 39

[0141] Склад 39 містить фосфатидилетаноламін (84,457 мг/г) як ліпід, кремофор (100,543 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

## Приклад складу 40

[0142] Склад 40 містить фосфатидилетаноламін (89,048 мг/г) як ліпід, кремофор (80,952 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен



(5,000 мг/г), ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 41

5 [0143] Склад 41 містить фосфатидилгліцерин (41,087 мг/г) як ліпід, Tween 80 (48,913 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (36,510 мг/г).

Приклад складу 42

10 [0144] Склад 42 містить фосфатидилгліцерин (45,280 мг/г) як ліпід, Tween 80 (39,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г), і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 43

15 [0145] Склад 43 містить фосфатидилгліцерин (107,500 мг/г) як ліпід, Tween 80 (62,500 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

20 Приклад складу 44

[0146] Склад 44 містить фосфатидилгліцерин (77,243 мг/г) як ліпід, Tween 80 (67,757 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

25 Приклад складу 45

[0147] Склад 45 містить фосфатидилгліцерин (45,280 мг/г) як ліпід, Tween 80 (39,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

30 Приклад складу 46

[0148] Склад 46 містить фосфатидилгліцерин (90,561 мг/г) як ліпід, Tween 80 (79,439 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

35 Приклад складу 47

[0149] Склад 47 містить фосфатидилгліцерин (47,944 мг/г) як ліпід, Tween 80 (42,056 мг/г) як поверхнево-активну речовину, пропіонатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (10,000 мг/г).

40 Приклад складу 48

[0150] Склад 48 містить фосфатидилсерин (50,607 мг/г) як ліпід, Brij 98 (44,393 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 5,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (1,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

45 Приклад складу 49

[0151] Склад 49 містить фосфатидилсерин (107,500 мг/г) як ліпід, Brij 98 (62,500 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 5,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

50 Приклад складу 50

[0152] Склад 50 містить фосфатидилсерин (47,944 мг/г) як ліпід, Brij 98 (42,056 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 5,5), тимеросал (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

55 Приклад складу 51

[0153] Склад 51 містить фосфатидилгліцерин (46,364 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,636 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (25,000 мг/г).

60 Приклад складу 52

[0154] Склад 52 містить фосфатидилгліцерин (46,364 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,636 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (20,000 мг/г).

5 Приклад складу 53

[0155] Склад 53 містить фосфатидилгліцерин (46,098 мг/г) як ліпід, Brij 98 (43,902 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (15,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

10 Приклад складу 54

[0156] Склад 54 містить фосфатидилгліцерин (43,537 мг/г) як ліпід, Brij 98 (41,463 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

15 Приклад складу 55

[0157] Склад 55 містить фосфатидилгліцерин (45,000 мг/г) як ліпід, Brij 98 (45,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

20 Приклад складу 56

[0158] Склад 56 містить фосфатидилгліцерин (59,492 мг/г) як ліпід, Brij 98 (30,508 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

25 Приклад складу 57

[0159] Склад 57 містить фосфатидилгліцерин (39,054 мг/г) як ліпід, Brij 98 (45,946 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

30 Приклад складу 58

[0160] Склад 58 містить фосфатидилгліцерин (35,854 мг/г) як ліпід, Brij 98 (34,146 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

35 Приклад складу 59

[0161] Склад 59 містить фосфатидилхолін (50,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (40,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

40 Приклад складу 60

[0162] Склад 60 містить фосфатидилхолін (38,571 мг/г) як ліпід, Tween 80 (51,429 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

45 Приклад складу 61

[0163] Склад 61 містить фосфатидилхолін (41,954 мг/г) як фосфоліпід, Tween 80 (50,546 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

50 Приклад складу 62

[0164] Склад 62 містить фосфатидилхолін (42,632 мг/г) як ліпід, Tween 80 (47,368 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

55 Приклад складу 63

[0165] Склад 63 містить фосфатидилхолін (46,098 мг/г) як ліпід, Tween 80 (43,902 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як

60



антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г). Приклад складу 73 являє собою суспензію.

### Приклад складу 74

[0176] Склад 74 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,000 мг/г) як 5 поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5,5), BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 75

10 [0177] Склад 75 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 76

15 [0178] Склад 76 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Brij 98 (50,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (рН 6,5), бензалконію хлорид (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 77

20 [0179] Склад 77 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

25 Приклад складу 78

[0180] Склад 78 містить фосфатидилхолін (66,440 мг/г) як ліпід, Brij 98 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензалконію хлорид (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

30      Приклад складу 79

[0181] Склад 79 містить фосфатидилхолін (66,440 мг/г) як ліпід, Brij 98 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 80

[0182] Склад 80 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5,5), BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 81

45 [0183] Склад 81 містить фосфатидилхолін (40,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 82

[0184] Склад 82 містить фосфатидилхолін (44,444 мг/г) як ліпід, Tween 80 (55,556 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 83

55 [0185] Склад 83 містить фосфатидилхолін (66,440 мг/г) як ліпід, Tween 80 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 84

60 [0186] Склад 84 містить фосфатидилхолін (54,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (36,000 мг/г) як



поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,25 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

5      Приклад складу 95

[0197] Склад 95 містить фосфатидилхолін (90,000 мг/г) як ліпід, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

10     Приклад складу 96

[0198] Склад 96 містить фосфатидилхолін (68,700 мг/г) як ліпід, Tween 80 (8,500 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 7,5), ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (1,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (36,51 мг/г).

15     Приклад складу 97

[0199] Склад 97 містить фосфатидилхолін (71,460 мг/г) як ліпід, Tween 80 (4,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 7,5), ВНА (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, гліцерин (50,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (35,000 мг/г).

20     Приклад складу 98

[0200] Склад 98 містить фосфатидилхолін (71,460 мг/г) як ліпід, Tween 80 (4,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 7,8), ВНА (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, гліцерин (15,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (35,000 мг/г).

25     Приклад складу 99

[0201] Склад 99 містить фосфатидилхолін (71,460 мг/г) як ліпід, Tween 80 (4,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 7,8), ВНА (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (50,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (15,000 мг/г).

30     Приклад складу 100

[0202] Склад 100 містить фосфатидилхолін (71,460 мг/г) як ліпід, Tween 80 (4,720 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 7,5), ВНА (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (50,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (35,000 мг/г).

35     Приклад складу 101

[0203] Склад 101 містить фосфатидилхолін (46,575 мг/г) як ліпід, Tween 80 (38,425 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), ВНТ (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент. Приклад складу 101 являє собою емульсію.

40     Приклад складу 102

[0204] Склад 102 містить фосфатидилхолін (46,575 мг/г) як ліпід, Tween 80 (38,425 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), ВНТ (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, і EDTA (3,000 мг/г). Приклад складу 102 являє собою суспензію.

45     Приклад складу 103

[0205] Склад 103 містить фосфатидилхолін (54,643 мг/г) як ліпід, Tween 80 (30,357 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), ВНА (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

50     Приклад складу 104

[0206] Склад 104 містить фосфатидилхолін (39,72 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,279 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,00 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г) як пом'якшуючу речовину, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

55     Приклад складу 105

[0207] Склад 105 містить фосфатидилхолін (90,00 мг/г) як ліпід, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен як протимікробну речовину (5,000 мг/г), ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г) як пом'якшуючу

60     Приклад складу 105

речовину, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 106

[0208] Склад 106 містить фосфатидилхолін (46,57 мг/г) як ліпід, Tween 80 (38,425 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), BHT (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент. Складу 106 отримують у вигляді емульсії.

Приклад складу 107

[0209] Склад 107 містить фосфатидилхолін (46,57 мг/г) як ліпід, Tween 80 (38,425 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), BHT (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент. Складу 107 отримують у вигляді суспензії.

Приклад складу 108

[0210] Склад 108 містить фосфатидилхолін (54,64 мг/г) як ліпід, Tween 80 (30,357 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 4), BHA (0,500 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,200 мг/г) як антиоксиданти, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 109

[0211] Склад 109 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (46,364 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,636 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (25,000 мг/г).

Приклад складу 110

[0212] Склад 110 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (46,364 мг/г) як ліпід, Brij 98 (38,636 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 4), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (20,000 мг/г).

Приклад складу 111

[0213] Склад 111 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (46,098 мг/г) як ліпід, Brij 98 (43,902 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (15,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 112

[0214] Склад 112 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (43,537 мг/г) як ліпід, Brij 98 (41,463 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 113

[0215] Склад 113 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (45,000 мг/г) як ліпід, Brij 98 (45,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 114

[0216] Склад 114 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (59,492 мг/г) як ліпід, Brij 98 (30,508 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

Приклад складу 115

[0217] Склад 115 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (39,054 мг/г) як ліпід, Brij 98 (45,946 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 116

[0218] Склад 116 містить фосфатидилгліцерин і лізофосфоліпід (35,854 мг/г) як ліпід, Brij 98 (34,146 мг/г) як поверхнево-активну речовину, ацетатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) як антиоксидант, гліцерин (30,000 мг/г) і EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент.

Приклад складу 117

[0219] Склад 117 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (50,000 мг/г) як ліпід, Tween 80 (40,000 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий

агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 118

[0220] Склад 118 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (38,571 мг/г) як ліпід, Tween 80 (51,429 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 119

[0221] Склад 119 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (41,954 мг/г) як фосфоліпід, Tween 80 (50,546 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 120

[0222] Склад 120 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (42,632 мг/г) як ліпід, Tween 80 (47,368 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 121

[0223] Склад 121 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (46,098 мг/г) як ліпід, Tween 80 (43,902 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 122

[0224] Склад 122 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (39,721 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,279 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 123

[0225] Склад 123 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (44,198 мг/г) як ліпід, Tween 80 (50,802 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 124

[0226] Склад 124 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (46,453 мг/г) як ліпід, Tween 80 (51,047 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 125

[0227] Склад 125 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (51,221 мг/г) як ліпід, Tween 80 (43,779 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 126

[02228] Склад 126 містить фосфатидилхолін (54,167 мг/г) як ліпід, Tween 80 (43,333 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

### Приклад складу 127

[0229] Склад 127 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (66,440 мг/г) як ліпід, Brij 98 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, BHT (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г). Приклад складу 69 являє собою емульсію.



## Приклад складу 128

[0230] Склад 128 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (66,440 мг/г) як ліпід, Brij 98 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г). Приклад складу 70 являє собою суспензію.

## Приклад складу 129

[0231] Склад 129 містить фосфатидилхолін і лізофосфоліпід (66,440 мг/г) як ліпід, Brij 98 (23,560 мг/г) як поверхнево-активну речовину, фосфатний буфер (pH 6,5), бензиловий спирт або парабен (5,000 мг/г) як протимікробну речовину, ВНТ (0,200 мг/г) і метабісульфіт натрію (0,500 мг/г) як антиоксиданти, гліцерин (30,000 мг/г), EDTA (3,000 мг/г) як хелатоутворюючий агент і етанол (30,000 мг/г).

[0232] Очевидно, що точні кількості компонентів складу можуть бути ненабагато скоректовані, не виходячи за рамки об'єму даного винаходу. Наприклад, у кожному з вищевказаних складів кількість протимікробної речовини може бути в межах від приблизно 1 мг/г до приблизно 15 мг/г або від приблизно 5 мг/г до приблизно 12 мг/г, або 5,25 мг/г, 6 мг/г, 7 мг/г, 8 мг/г, 9 мг/г, 10 мг/г або 10,25 мг/г. Крім того, протимікробна речовина може являти собою комбінацію компонентів, наприклад, бензинового спирту і парабенів (наприклад, етил і/або пропіл).

[0233] Приклади складів з 1 по 129 також можуть містити загущувачі, такі як пектин, кантанова камедь, гель ГПМЦ, метилцелюлоза або карбопол.

## 5.2 Приклад 2: Клінічні дослідження ДИРАКТИНУ® (DIRACTIN®)

[0234] Клінічні дослідження стосовно ДИРАКТИНУ® (кетопрофен (ketoprofen) у гелі ТРАНСФЕРСОМУ® (TRANSFERSOME®)) проводили в Сполучених Штатах і в Європі. У Таблиці 9 наведені докладні дані про кількість центрів, пацієнтів і т.п. у європейських дослідженнях і дослідженнях США.

Таблиця 9

## Порівняльна оцінка різних проведених клінічних досліджень

	Центри	Які не пройшли скринінг	Обрані	РР	Які вибули з дослідж.	Відсоток тих, які не пройшли скринінг	РР на центр	Відносна відсоток тих, які вибули з дослідж.
США (-06)	37	329	555	376/452	105	59 %	10/12	19 %
Європа (-03)	71	192	1399	1163	143	14 %	16	10 %

## 5.2.1. Дослідження, проведене в Сполучених Штатах

[0235] Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження безпеки та ефективності застосовуваного нашірно ДИРАКТИНУ® (кетопрофен у гелі ТРАНСФЕРСОМУ®) проводили в Сполучених Штатах для лікування остеоартриту колінного суглоба. Дослідження проводили з Q2/2008 по Q2/2009 і в ньому брали участь 555 пацієнтів в 37 центрах дослідження. Пацієнтів лікували двічі на добу з приблизно 12-годинними інтервалами протягом 12 тижнів або:

(1) 100 мг кетопрофену (КТ) в гелі ДИРАКТИН®, нашірно (е.с.) або

(2) Гелем плацебо з об'ємом, який відповідає 100 мг КТ у ДИРАКТИНІ®, нашірно

[0236] Гель ДИРАКТИН® і гель плацебо містили трансферсами відповідно до описів, наведених у даному документі. Резервний знеболюючий засіб давали в кількості 500 мг ацетамінофену до чотирьох разів на добу, всього 2 г.

[0237] За даними цих досліджень установили, що плацебо-трансферсами (тобто трансферсами, отримувани відповідно до технології, описаної в даному документі) були активні. Дані дослідження США показані на Фіг. 1-5. На Фіг. 1 показана статистика Манна-Уїтні й безперервний аналіз вимірювань болю у пацієнтів при лікуванні. На Фіг. 2 наведене число випадків небажаних явищ із системно-органного класу. Результати аналізу в підгрупах для інтенсивності болю за шкалою WOMAC показані на Фіг. 3 і 4; при цьому Фіг. 3 при початковому рівні > 5,5 і Фіг. 4 при початковому рівні ≤ 5,5. Описова статистика для застосування резервного лікарського засобу наведена на Фіг. 5.

## 5.2.2. Дослідження, проведене в Європі

[0238] Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

безпеки та ефективності застосовуваного на шкірно ДИРАКТИНУ® (кетопрофен у гелі ТРАНСФЕРСОМУ®) також проводили в Європі для лікування остеоартриту колінного суглоба. Дослідження проводили з Q2/2008 по Q2/2009 і в ньому брали участь 1399 пацієнтів у 71 центрі дослідження (у Чехії, Німеччині, Польщі й Великобританії). Пацієнтів лікували двічі на добу з

5 приблизно 12-годинними інтервалами протягом 12 тижнів одним із:

(1) 50 мг кетопрофену (КТ) в гелі ДИРАКТИН®, на шкірно (е.с.)

(2) Гель плацебо з об'ємом, який відповідає 50 мг КТ в ДИРАКТИН®, на шкірно

(3) 100 мг кетопрофену (КТ) в гелі ДИРАКТИН®, на шкірно

(4) Гель плацебо з об'ємом, який відповідає 100 мг КТ в ДИРАКТИН®, на шкірно

10 (5) Капсула целекоксибу (celecoxib) (ЦЕЛЕБРЕКС® (CELEBREX®), Pfizer) 100 мг, перорально

(6) Капсула плацебо, яка відповідає целекоксибу, перорально.

[0239] Гель ДИРАКТИН® і гель плацебо містили трансферсами відповідно до описів, наведених у даному документі. Резервний знеболюючий засіб давали в кількості 500 мг ацетамінофену до чотирьох разів на добу, всього 2 г.

15 [0240] Схематична ілюстрація дизайну дослідження показана на Фіг. 6, і ілюстрація, яка демонструє статистичну оцінку, показана на Фіг. 7.

[0241] За даними цих досліджень установили, що плацебо-трансферсами (тобто трансферсами, отримувани відповідно до технології, описаної в даному документі) були активні.

20 Дані європейського дослідження показані на Фіг. 8-17. На Фіг. 8-9 показана статистика Манна-Уїтні й безперервний аналіз вимірювань болю у пацієнтів, які відповіли на лікування, при цьому на Фіг. 8 показані результати для дози 100 мг КТ і гелю плацебо й на Фіг. 9 показані результати для дози 50 мг КТ і гелю плацебо. На Фіг. 10 і 11 показана шкала болю WOMAC і статистика Манна-Уїтні для капсули целекоксибу (ЦЕЛЕБРЕКС®, Pfizer) 100 мг і перорального плацебо. На

25 Фіг. 12 показана статистика Манна-Уїтні й безперервний аналіз вимірювань болю у пацієнтів, які відповіли на лікування, для дози 50 мг КТ в порівнянні з капсулою целекоксибу (ЦЕЛЕБРЕКС®, Pfizer) 100 мг. На Фіг. 13 показана статистика Манна-Уїтні для дози 100 мг КТ в порівнянні з пероральним плацебо, і на Фіг. 14 показана статистика Манна-Уїтні для дози 50 мг КТ в порівнянні з пероральним плацебо. На Фіг. 15 показана статистика Манна-Уїтні для дози 100 мг

30 КТ в порівнянні з капсулою целекоксибу (ЦЕЛЕБРЕКС®, Pfizer) 100 мг. На Фіг. 16 показана статистика Манна-Уїтні для дози 100 мг КТ у порівнянні з пероральним плацебо з використанням "популяції за протоколом" ("per protocol population") замість "популяції призначеного лікування" ("intention to treat") (ІТТ). На Фіг. 17 показані небажані явища (НЯ), можливо пов'язані з лікуванням, спостережували в дослідженні.

35 5.2.3. Результати і висновки міжнародних досліджень

[0242] За об'єднаними результатами досліджень США і європейських досліджень установили, що гель плацебо (гель трансферсом) еквівалентний або кращий, ніж гель, який містить кетопрофен, і що кожний демонструє ефективність, схожу з пероральним целекоксибом. Показано, що всі три дані продукти кращі за пероральний плацебо. Ефективність гелю

40 плацебо (гель трансферсом) була схожа з пероральними лікарськими засобами, які діють на ЦОГ-II, але він володів по суті меншою схильністю давати побічні ефекти. На Фіг. 18 показана середня зміна в групах для різних видів лікування на 6 і 12 тижні досліджень. На Фіг. 19 показаний ефект відповіді на плацебо в опублікованих даних і гелю плацебо, який є предметом даного винаходу.

45 5.3 Приклад 3: Клінічні дослідження трансферсом для запальних дерматозів

[0243] Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження безпеки і ефективності IDEА-070 (спрей у вигляді трансферсом, який містить кетопрофен) проводили в Німеччині для лікування запальних дерматологічних захворювань. Дослідження

50 Цільовими показаннями для дослідження були атопічна екзема, дисгідротична екзема рук, псоріаз бляшкового типу, себорейна екзема і звичайні вугрі. Група лікування, використовувана в дослідженні, отримувала 0,24 мг кетопрофену на см2 шкіри у спреї IDEА-070 на шкірно два рази на добу, і контрольні суб'єкти отримували місцеве плацебо (рандомізація: IDEА-070/плацебо: 2/1). Трансферсами, використовувани в даному дослідженні, отримували відповідно до

55 трансферсом, описаних у даному документі. Основне завдання дослідження полягало в оцінці ефектів IDEА-070 у порівнянні з плацебо у пацієнтів із атопічною екземою, дисгідротичною екземою рук, псоріазом бляшкового типу, себорейною екземою і звичайними вугрями з використанням показника загальної оцінки дослідником (IGA) (Investigator Global Assessments score), і вторинні завдання полягали в оцінці ефективності IDEА-070 у порівнянні з плацебо з

60 використанням показника загальної оцінки пацієнтом (PGA) (Patient Global Assessments score) і

вказівки конкретних показників (шкала atopічного дерматиту (SCORAD), індекс площі ураження і тяжкості ураження сухої шкіри (DASI), індекс площі й тяжкості псоріазу (PASI), загальна система оцінки акне (GAGS)), а також тестуванні безпеки IDEA-070.

[0244] Для включення пацієнта в дослідження було необхідно, щоб пацієнт (1) мав одне з наступних захворювань (у ступені від легкого до помірного): atopічна екзема, дисгідротична екзема рук, псоріаз бляшкового типу (гіперкератоз видалений до лікування сечовиною або саліциловою кислотою), себорейна екзема на обличчі або голові, або звичайні вугрі; (2) перебував у віці 18-80 років; і (3) жінки дітородного віку використовували надійний метод контрацепції. Пацієнтів, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв, виключали з дослідження: системна терапія шкірних захворювань протягом 2 тижнів до початку лікування; УФ-терапія протягом 4 тижнів до початку лікування; хронічне або гостре захворювання, яке вимагає системного протизапального лікування; рак шкіри і передракові ураження шкіри; пептична виразка або непереносимість NSAIDs з боку шлунка в анамнезі; бронхіальна астма в анамнезі; хронічна інфекція дихальних шляхів в анамнезі; ниркова недостатність в анамнезі; тромбocytopatія; імунодепресанти (наприклад, кортикостероїди) протягом 2 тижнів до початку лікування; відома чутливість до NSAIDs; вагітність або лактація; психічні розлади.

[0245] У таблиці 10 узагальнено представлена досліджена популяція, задіяна в даному дослідженні.

Таблиця 10

	Плацебо	IDEA-070	Усього
Вугрі	17	33	50
Атопічна екзема	17	31	48
Дисгідротична екзема	18	34	52
Псоріаз	16	35	51
Себорейна екзема	14	34	48
		Разом	249

[0246] За даними цих досліджень установили, що плацебо-трансферсами (тобто трансферсами, отримувани відповідно до технології, описаної в даному документі) були активні. Результати дослідження наведені на Фіг. 20-23. На Фіг. 20 наведені показники IGA для п'яти основних цільових показань. Як показано на Фіг. 20, не було значної різниці між IDEA-070 і плацебо для будь-якого з показів, за винятком себорейної екземи, у випадку якої гель плацебо демонстрував більш помітне покращення, ніж TDT 070, з р-значенням  $p = 0,031$ . На Фіг. 21-23 наведені показники IGA на 1, 2 і 3 тижні для себорейної екземи, псоріазу, індекс площі та тяжкості псоріазу (PASI) і еритема відповідно.

[0247] Небажані явища за показаннями, спостережувані в дослідженні, наведені в Таблиці 11.

Таблиця 11

	Плацебо	IDEA-070
Вугрі	17,6 %	24,2 %
Атопічна екзема	41,2 %	32,3 %
Дисгідротична екзема	16,7 %	20,6 %
Псоріаз	12,5 %	25,7 %
Себорейна екзема	7,1 %	23,5 %
Усього	19,5 %	25,1 %

[0248] Небажані явища з системно-органного класу - шкіра і підшкірна тканина наведені в Таблиці 12.

Таблиця 12

	Плацебо	IDEA-070
Вугрі	0	1
Атопічна екзема	0	5
Дисгідротична екзема	0	1
Псоріаз	1	4
Себорейна екзема	0	0
Усього	1	11

#### 5.4 Приклад 4: Секвестрування арахідонової кислоти

[0249] Проводили аналізи для оцінки ефекту секвестрування арахідонової кислоти трансферсомами. Аналізи, використовувані в цих дослідженнях, включали застосування арахідонової кислоти як субстрата і вимірювання активності циклооксигенази як показника секвестрування арахідонової кислоти. Інші аналізи можна використовувати для вимірювання/аналізу секвестрування арахідонової кислоти. Наприклад, секвестрування можна вимірювати з використанням арахідонової кислоти з радіоактивною міткою (або іншого ліпиду), з додаванням трансферсом для секвестрування ліпиду, з центрифугуванням для відділення трансферсом (або з використанням іншого способу відділення трансферсом, такого як фільтрація) і вимірюванням ліпиду з радіоактивною міткою в трансферсомах як показника секвестрування.

[0250] Трансферсоми, використовувані в даному дослідженні, отримували відповідно до трансферсом, описаних у даній заявці.

[0251] Характерні результати аналізів інгібування ЦОГ/секвестрування показані на Фіг. 25-26. На Фіг. 25 показаний графік подвійної зворотної залежності швидкості реакції ЦОГ від концентрації арахідонової кислоти для контролю, 50 мкМ кетопрофену і 100 мкМ трансферсом. Відмінності між результатами контролю і 100 мкМ трансферсом указують на секвестрування субстрату арахідонової кислоти. На Фіг. 26 показана швидкість реакції ЦОГ з використанням 16 мкМ арахідонової кислоти і кількостей трансферсом, які збільшуються. Насичення при концентрації трансферсом 50-70 мкМ показує, що критична здатність трансферсом секвеструвати досягається в даному діапазоні (як відзначено на даній фігурі).

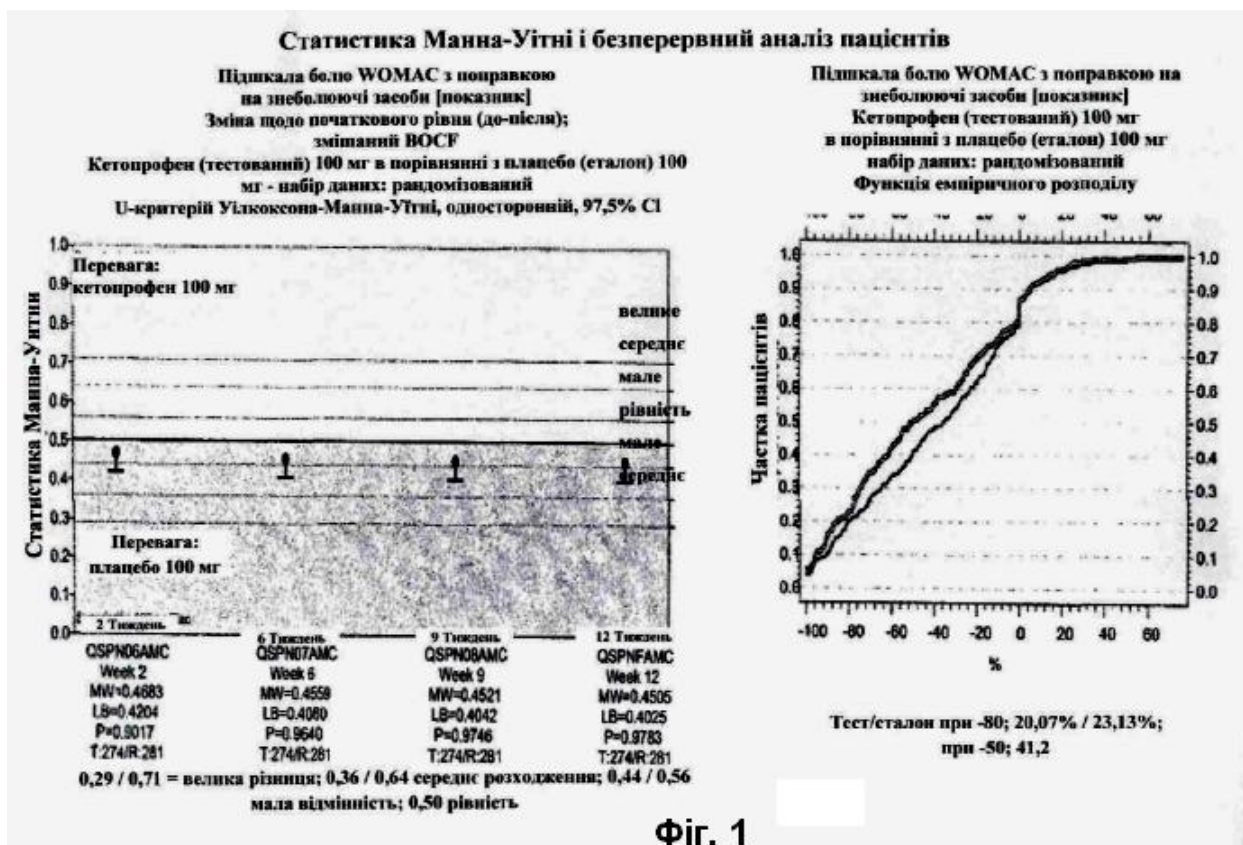
#### 5.5 Приклад 5: Секвестрування інших ліпідів

[0252] Проводили аналізи для оцінки дії трансферсом на інші ліпіди. Інші ліпіди включають холестерин, медіатори болю й запалення (наприклад, такі як простагландини, попередники простагландинів і лейкотрієни). Трансферсоми ефективні при секвеструванні зазначених ліпідів.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Склад у вигляді везикул для лікування запальних дерматозів, що містить один або більше фосфоліпідів й одну або більше неіоногенних поверхнево-активних речовин під час відсутності якого-небудь фармацевтично активного агента, відмінного від ліпиду та поверхнево-активної речовини.
- Склад у вигляді везикул за п. 1 для лікування атопічної екземи, дисгідротичної екземи рук, псоріазу бляшкового типу, себорейної екземи або звичайних вугрів.
- Склад у вигляді везикул за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що зазначений склад являє собою крем, лосьйон, мазь, гель, розчин, спрей, лак або плівкоутворювальний розчин.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що відношення фосфоліпиду до поверхнево-активної речовини становить від приблизно 1:3 до приблизно 30:1.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що зазначений склад містить 2,0-10,0 мас. % фосфоліпиду.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що зазначений склад містить 0,2-5,0 мас. % поверхнево-активної речовини.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що зазначений склад містить від 0,2 до приблизно 0,5 мас. % поверхнево-активної речовини.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що фосфоліпід являє собою фосфатидилхолін.
- Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина вибрана з групи, що складається з: поліоксіетиленсорбітанів, полігідроксіетиленстеаратів або простих лаурилових ефірів полігідроксіетилену.

10. Склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80 (Tween 80).
11. Спосіб лікування запальних дерматозів, який включає введення суб'єкту складу у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-10.
- 5 12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що зазначене лікування являє собою лікування атопічної екземи, дисгідротичної екземи рук, псоріазу бляшкового типу, себореїної екземи або звичайних вугрів.
13. Упакування, яке містить:
- а) ємність, що містить склад у вигляді везикул за будь-яким із пп. 1-10, і
- 10 б) інструкції з введення зазначеного складу пацієнту або суб'єкту, що потребує цього, для лікування запальних дерматозів.

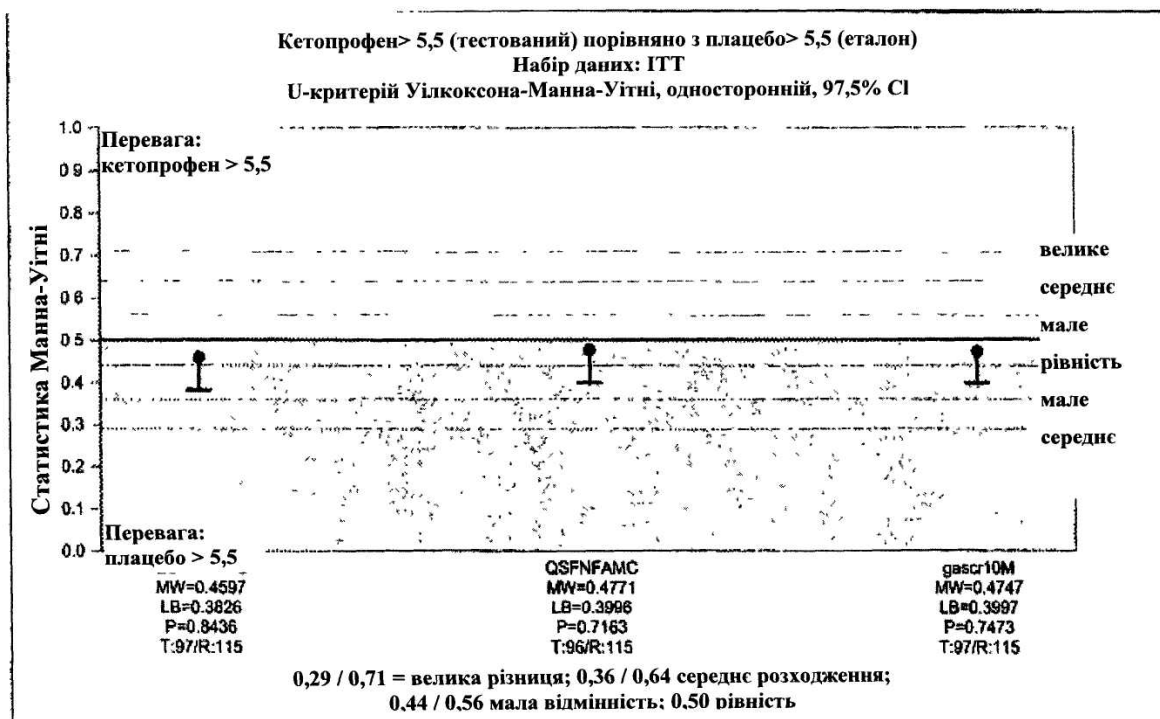


Небажані явища за системно-органним класом (SOC)  
Пов'язане з лікарським засобом небажане явище за системно-органним класом; популяція ІТТ

	Кетопрофен		Плацебо	
	Абсолютне	Відсоток	Абсолютне	Відсоток
Порушення очей	1	1,5	0	0,0
Порушення шлунково-кишкового тракту	2	3,0	5	7,6
Загальні порушення і стану в місці введення засобу	1	1,5	2	3,0
Пошкодження, отруєння і процедурні ускладнення	2	3,0	0	0,0
Інфекції та зараження паразитами	0	0,0	1	1,5
Лабораторні показники	11	16,4	4	6,1
Порушення в скелетно-м'язовій і сполучній тканині	4	6,0	4	6,1
Порушення з боку нервової системи	5	7,5	9	13,6
Порушення з боку шкіри й підшкірних тканин	39	58,2	40	60,6
Судинні порушення	2	3,0	1	1,5
<b>Всього</b>	<b>67</b>	<b>100,0</b>	<b>66</b>	<b>100,0</b>

Фіг. 2

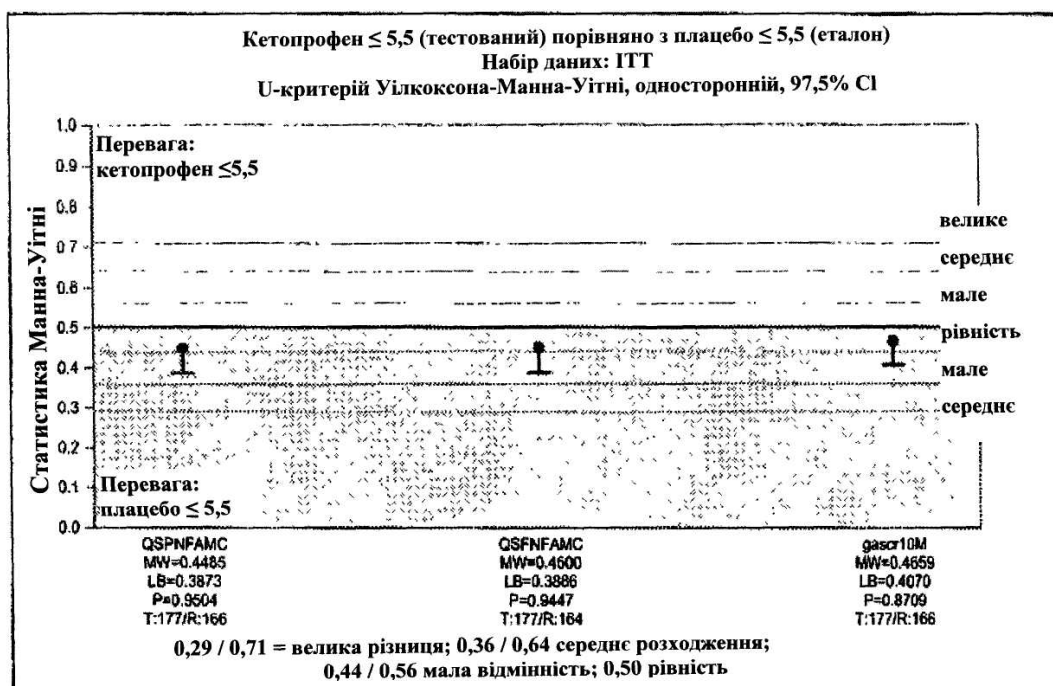
Аналіз у підгрупах інтенсивності болю за шкалою WOMAC при вихідному рівні > 5,5; ІТТ



Первинні критерії ефективності, величина ефекту і довірчі інтервали; Популяція ІТТ з болем за шкалою WOMAC при вихідному рівні > 5,5

Фіг. 3

Аналіз у підгрупах інтенсивності болю за шкалою WOMAC при вихідному рівні:  $\leq 5,5$ ; ITT



Первинні критерії ефективності, величина ефекту і довірчі інтервали; Популяція ITT з боєм за шкалою WOMAC при вихідному рівні  $\leq 5,5$

Фіг. 4

### Застосування резервного лікарського засобу - описова статистика

Прийом знеболюючих засобів під час періоду лікування; популяція ITT

Комбінаційна таблиця

Групи показників	Ні	Так	Дійсне число	Середній ранг
Кетопрофен 100 мг (N=274)	49 17,88%	225 82,12%	274	279,874
Плацебо 100 мг (N=281)	54 19,22%	227 80,78%	281	276,173

%%: рядковий відсоток

Середній прийом знеболюючих засобів (Дні); популяція ITT

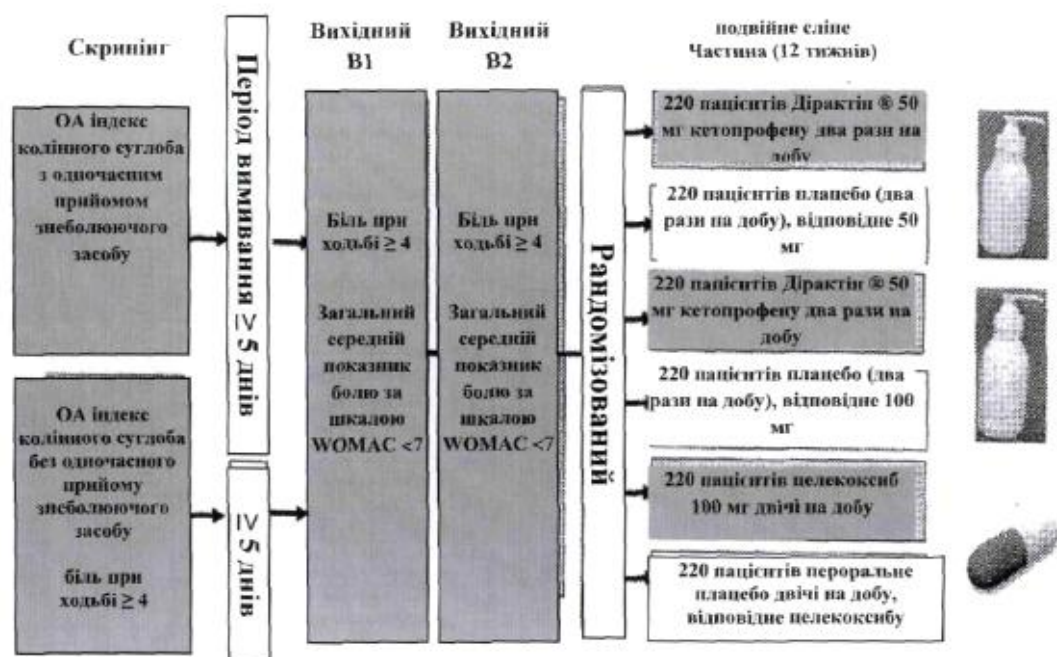
Описова статистика

Групи	Середнє значення	Дійсне число
Кетопрофен 100 мг (N=274)	13,1	274
Плацебо 100 мг (N=281)	13,1	281

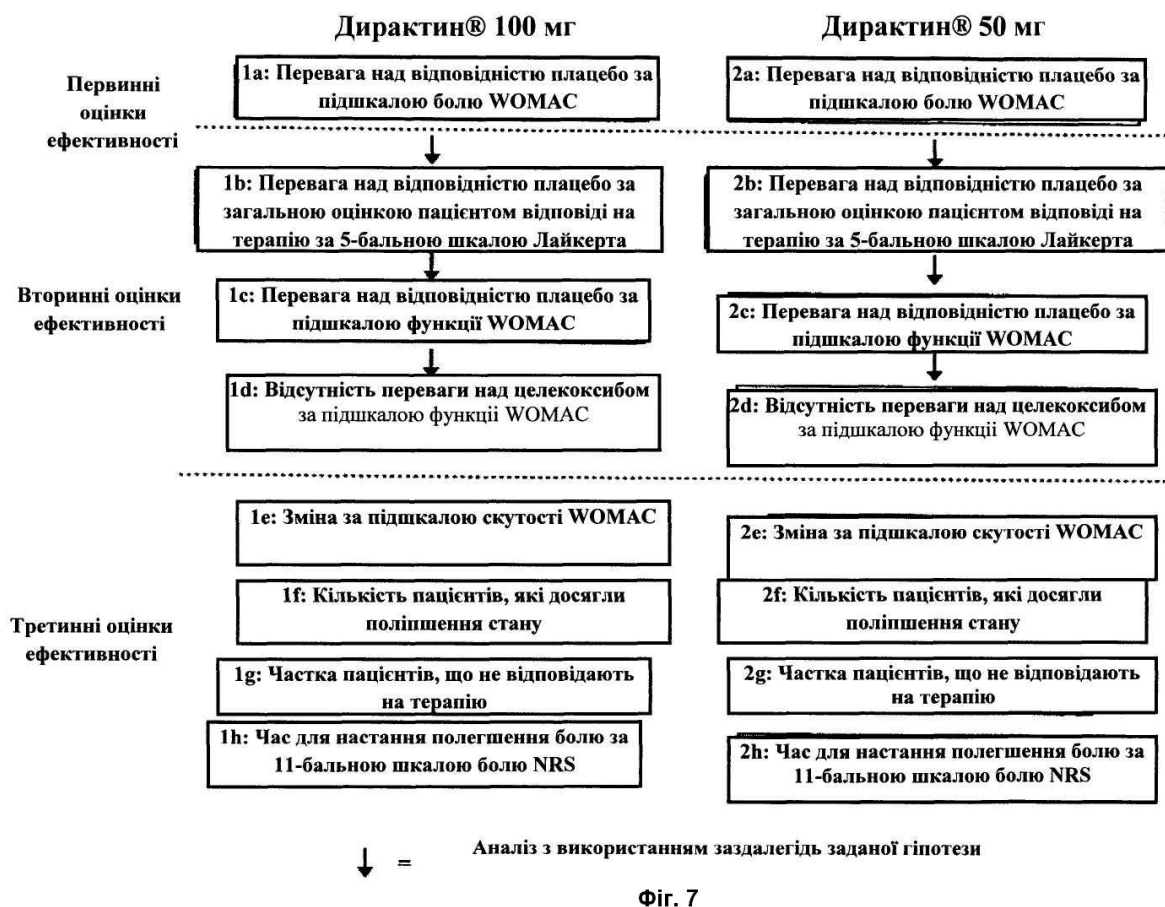
Фіг. 5



## Схематична ілюстрація дизайну дослідження CL-033-III-03



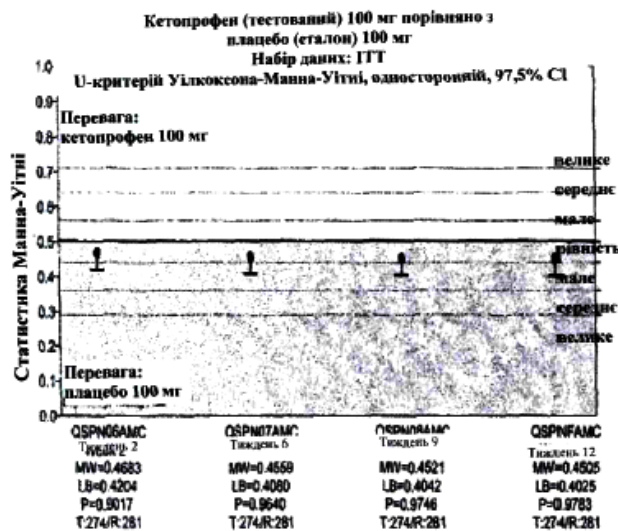
Фіг. 6



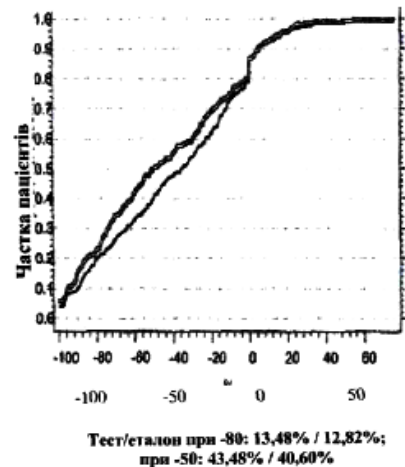
Фіг. 7



**Кетопрофен 100 мг на шкірно \* в порівнянні з «100» плацебо на шкірно: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ІТТ і безперервний аналіз у пацієнтів, які відповіли на лікування**



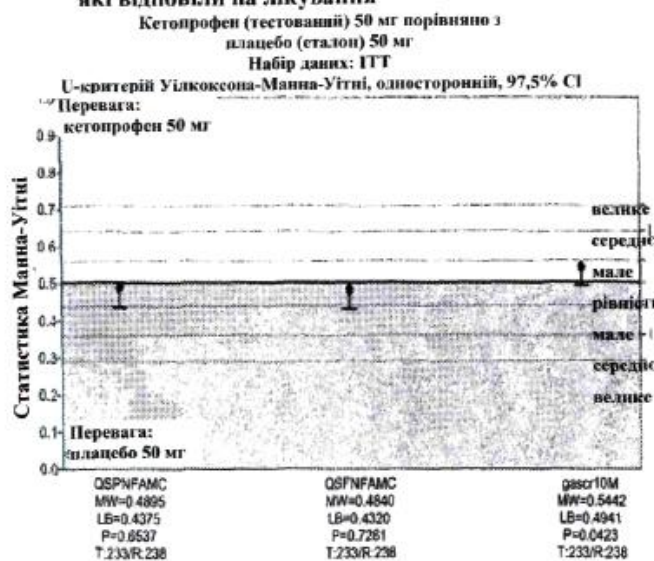
Підшкала болю WOMAC з поправкою на знеболюючі засоби Кетопрофен (тестований) 100 мг порівняно з плацебо (еталон) 100 мг  
Набір даних: ІТТ  
Емпірична функція розподілу



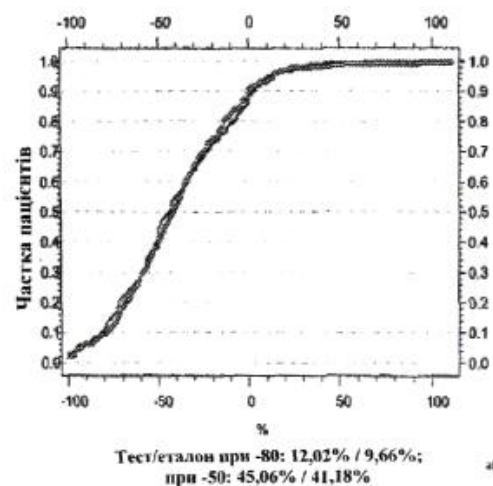
\*Дирактин® (IDEA)

Фіг. 8

**Кетопрофен 50 мг на шкірно \* в порівнянні з «50» плацебо на шкірно: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ІТТ і безперервний аналіз у пацієнтів, які відповіли на лікування**



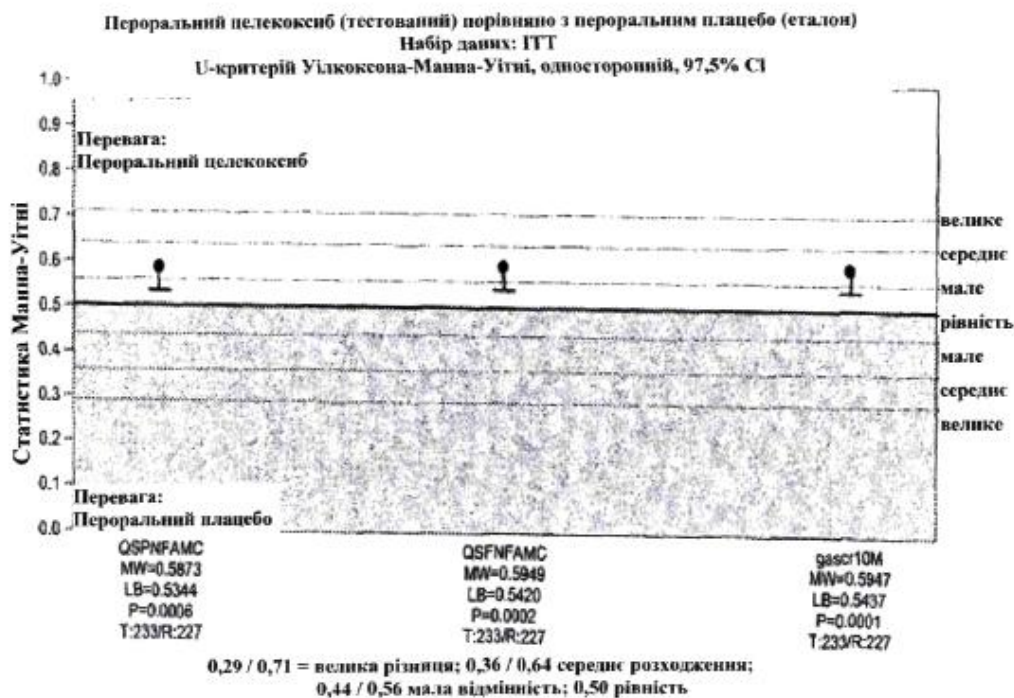
Підшкала болю WOMAC з поправкою на знеболюючі засоби Кетопрофен (тестований) 50 мг порівняно з плацебо (еталон) 50 мг  
Набір даних: ІТТ  
Емпірична функція розподілу



\*Дирактин® (IDEA)

Фіг. 9

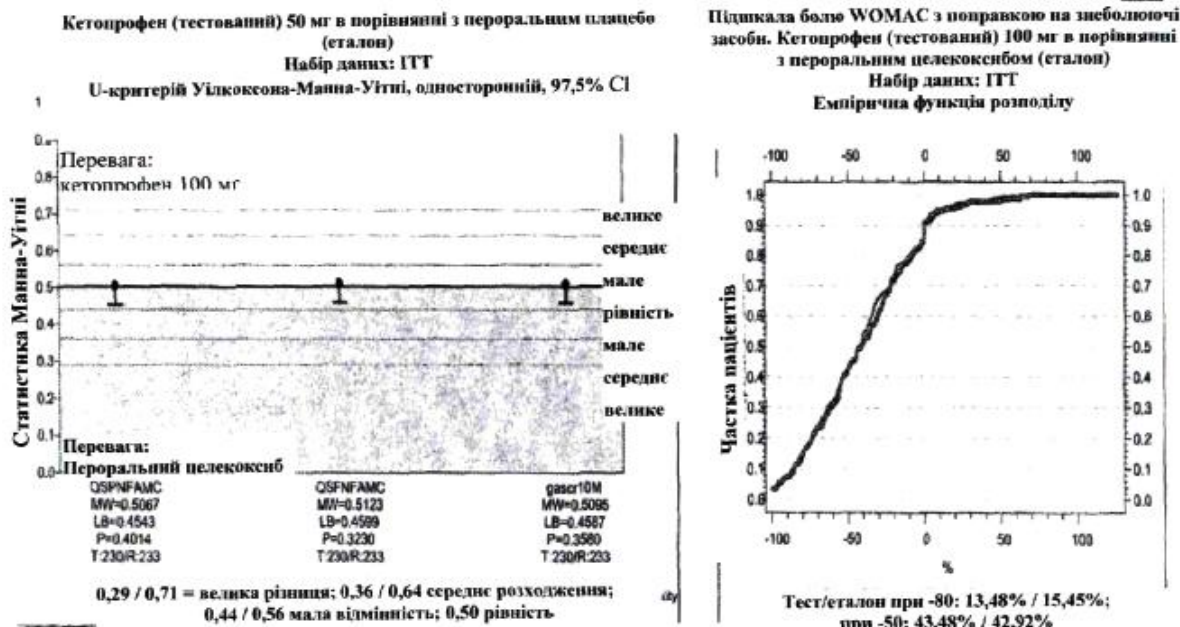
Пероральний целекоксиб 100 мг \* в порівнянні з «100» пероральним плацебо: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ITT



\*Целебрекс® (Pfizer)

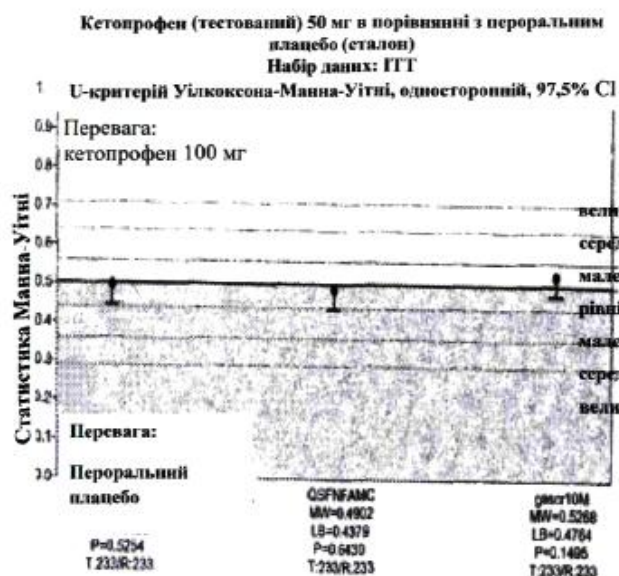
Фіг. 10

Кетопрофен 50 мг на шкірі порівняно з пероральним Целебрексом® 100 мг: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ITT і безперервний аналіз у пацієнтів, які відповіли на лікування

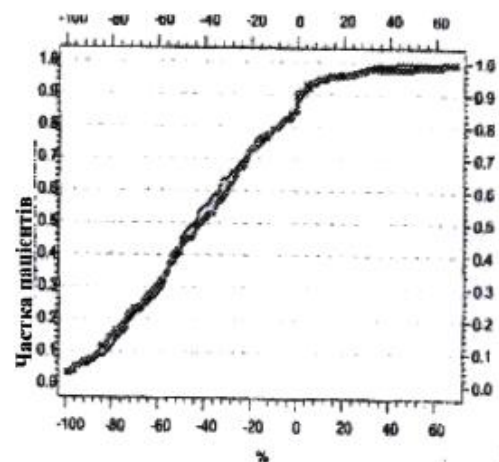


Фіг. 11

Кетопрофен 50 мг на шкірі порівняно з пероральним Целебрексом® 100 мг: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ІТТ і безперервний аналіз у пацієнтів, які відповіли на лікування



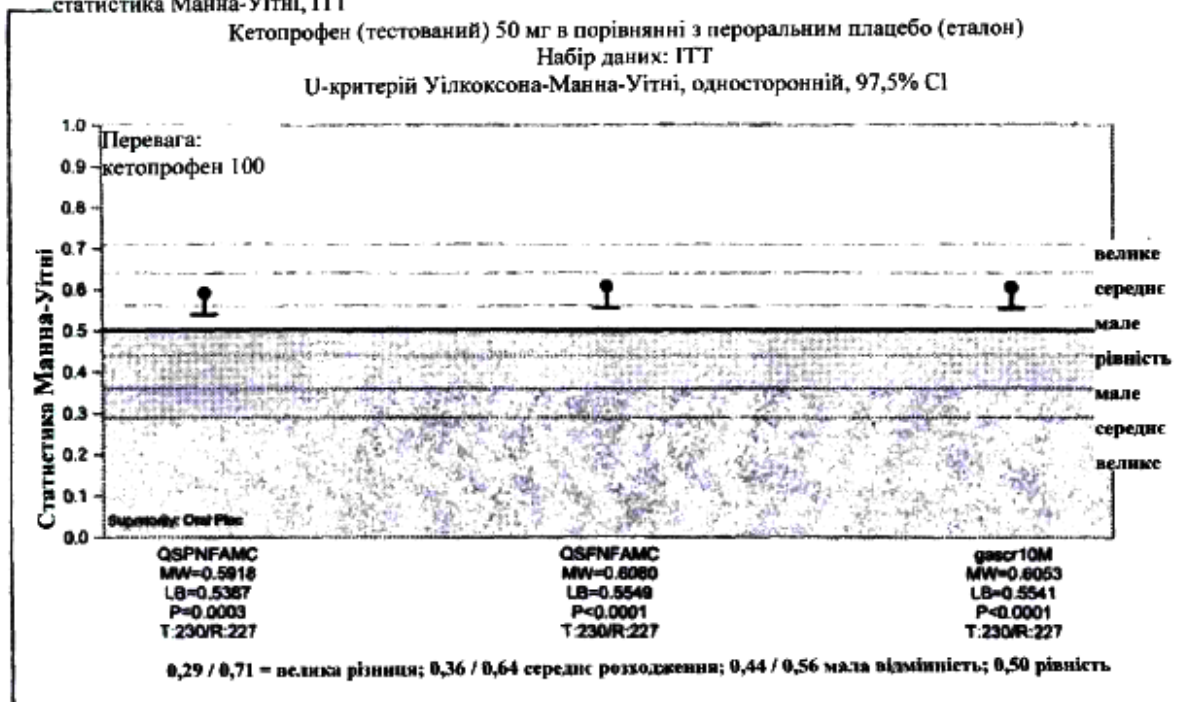
Підшкала болю WOMAC з поправкою на знеболюючі засоби. Кетопрофен (тестований) 50 мг в порівнянні з пероральним целекоксибом (еталон)  
Набір даних: ІТТ  
Емпірична функція розподілу



0,29 / 0,71 = велика різниця; 0,36 / 0,64 середнє розходження;  
0,44 / 0,56 мала відмінність; 0,50 рівність

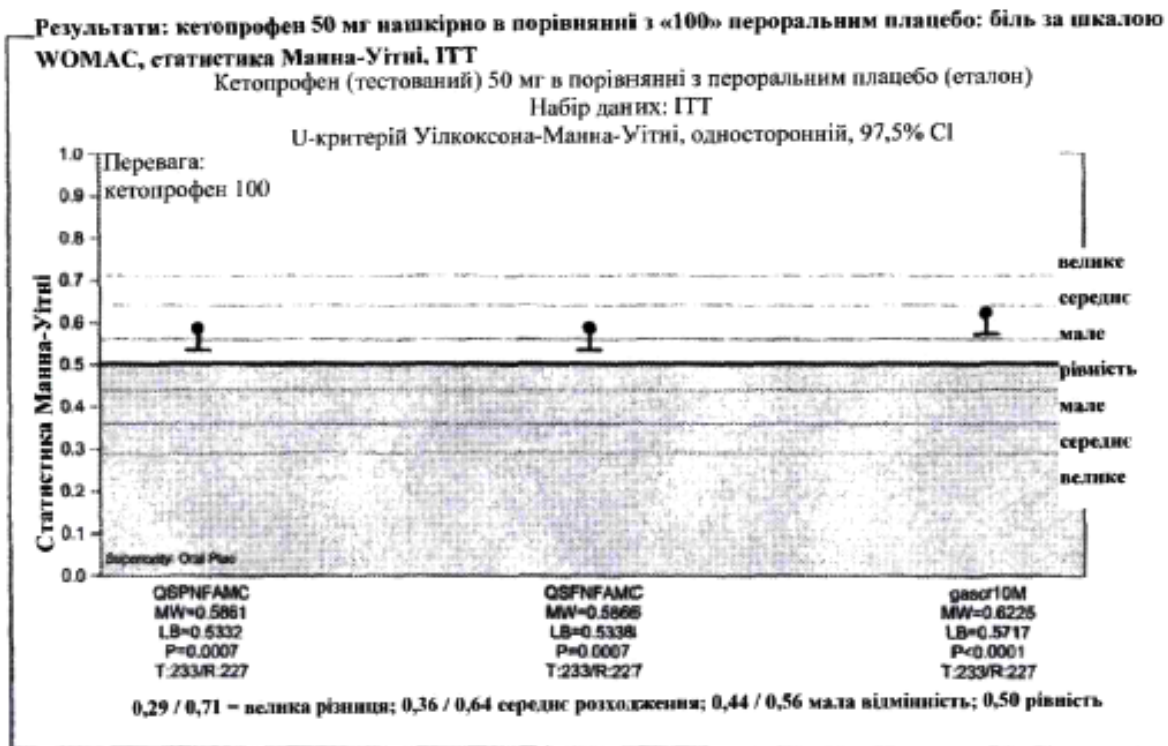
Фіг. 12

Результати: кетопрофен 50 мг на шкірі в порівнянні з «100» пероральним плацебо: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, ІТТ

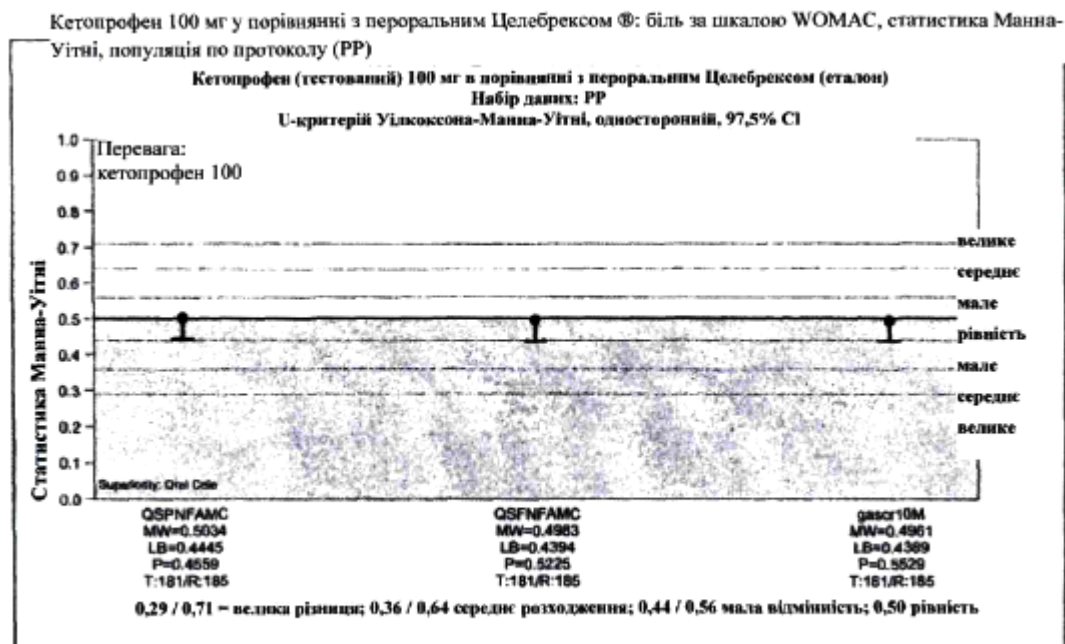


Фіг. 13

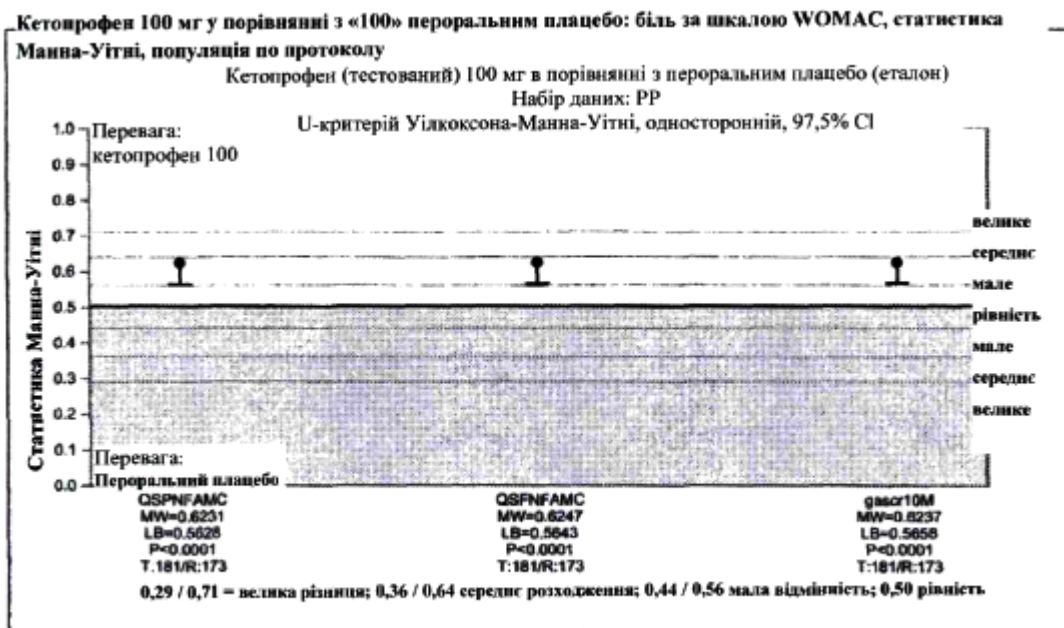




Фіг. 14



Фіг. 15

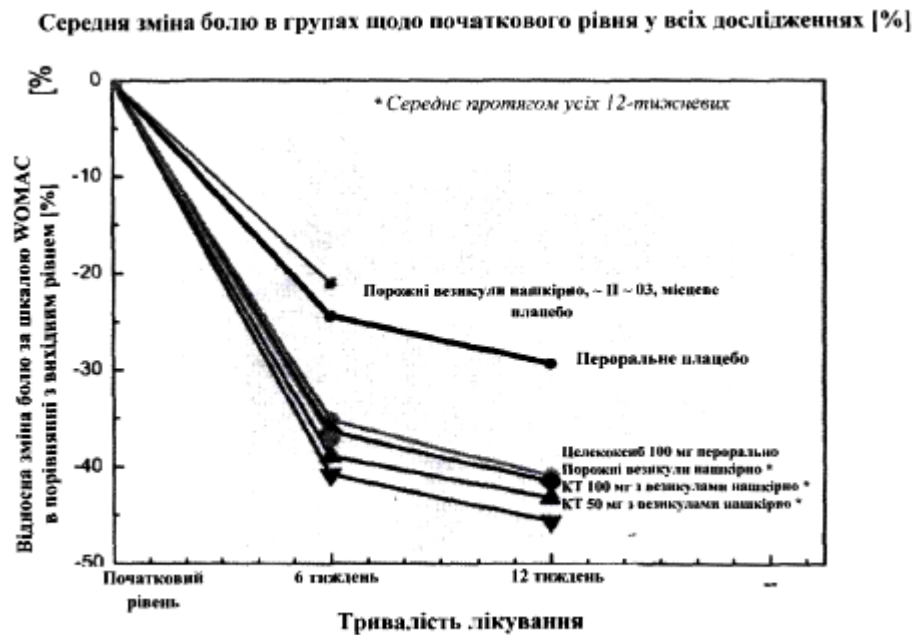


Фіг. 16

Кетопрофен 100 мг у порівнянні з «100» пероральним плацебо: біль за шкалою WOMAC, статистика Манна-Уїтні, популяція по протоколу

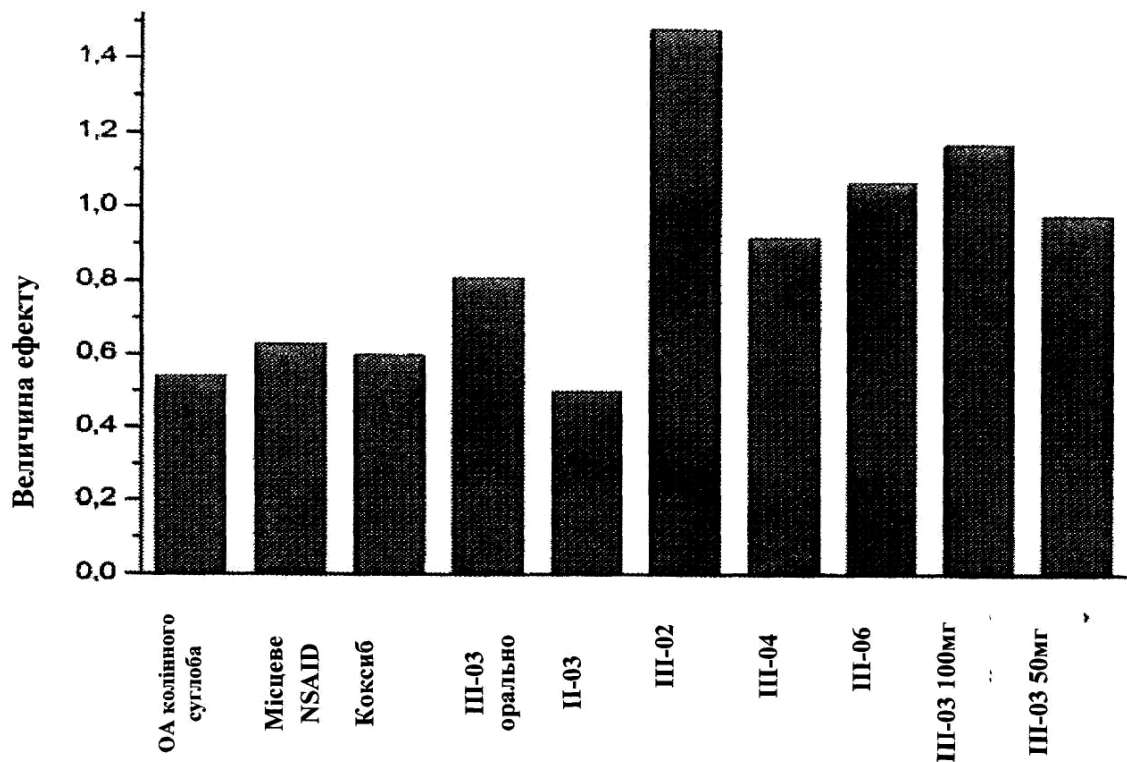
	Кетопрофен 50 мг			Гель плацебо 50 мг			Кетопрофен 100 мг			Гель плацебо 100 мг			Целекоксиб 100 мг			Пероральний плацебо		
	N=233			N=238			N=230			N=234			N=233			N=227		
Система організму	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%	AE	Pat	%
Шлунково-кишкова	4	3	1.3	2	2	0.8	3	3	1.3	8	7	3.0	53	37	15.9	46	33	14.5
Нервова система				7	3	1.3				1	1	0.4	2	2	0.9	6	5	2.2
Шкірна/підшкірна	19	13	5.6	16	14	5.9	33	28	12.2	28	26	11.1	5	5	2.1	2	2	0.9
Судинна	1	1	0.4	3	2	0.8				1	1	0.4	4	4	1.7	1	1	0.4

Фіг. 17

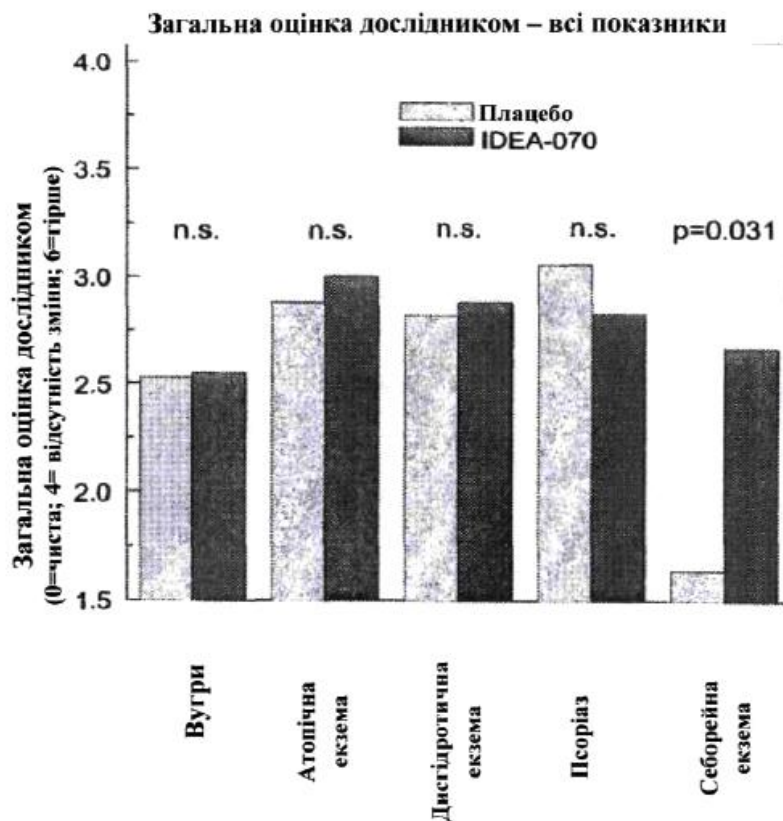


Фіг. 18

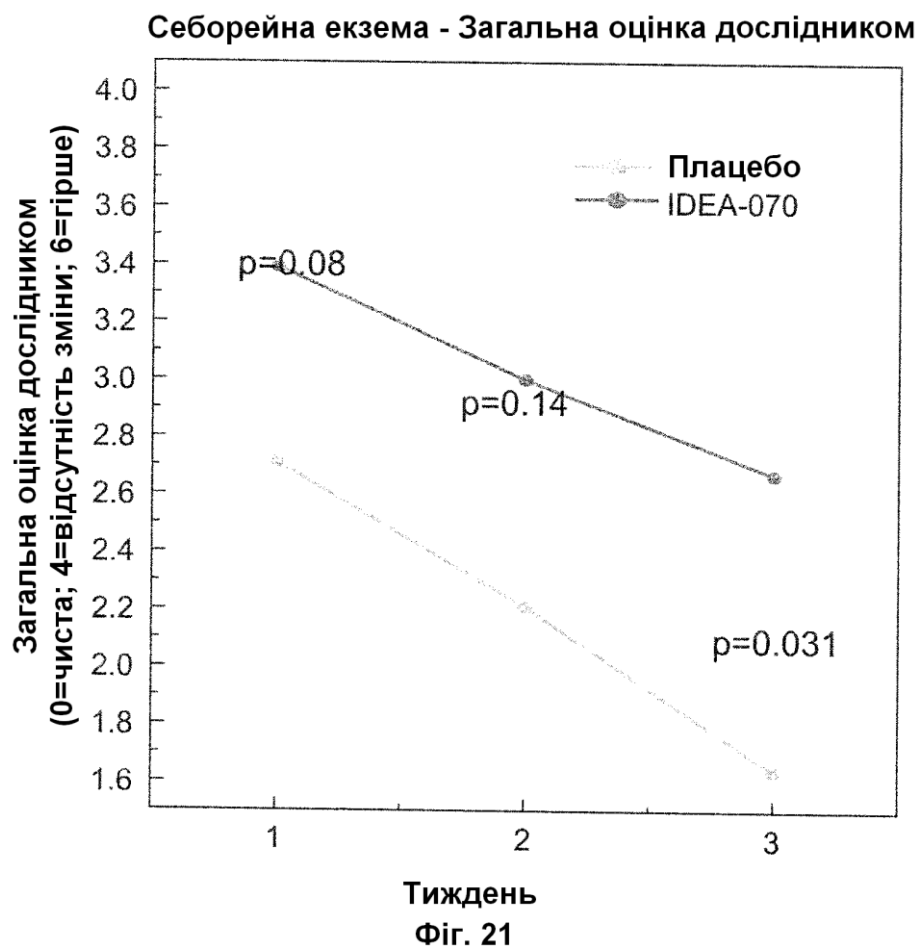
Величина ефекту відповіді на плацебо – опубліковані дані порівняно з Дирактином®



Фіг. 19

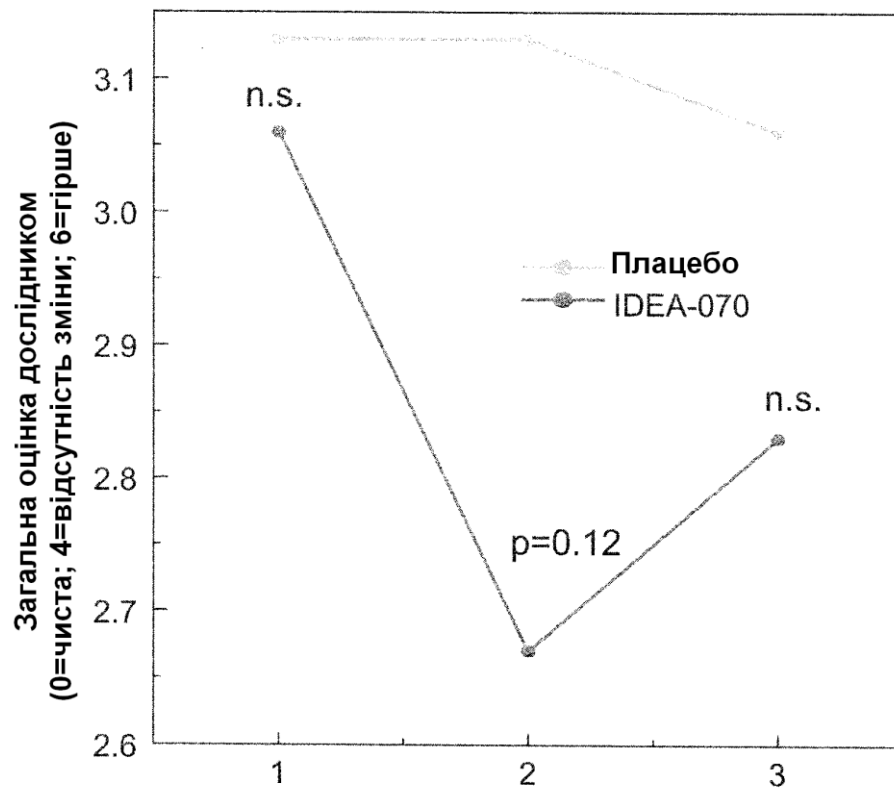


Фіг. 20



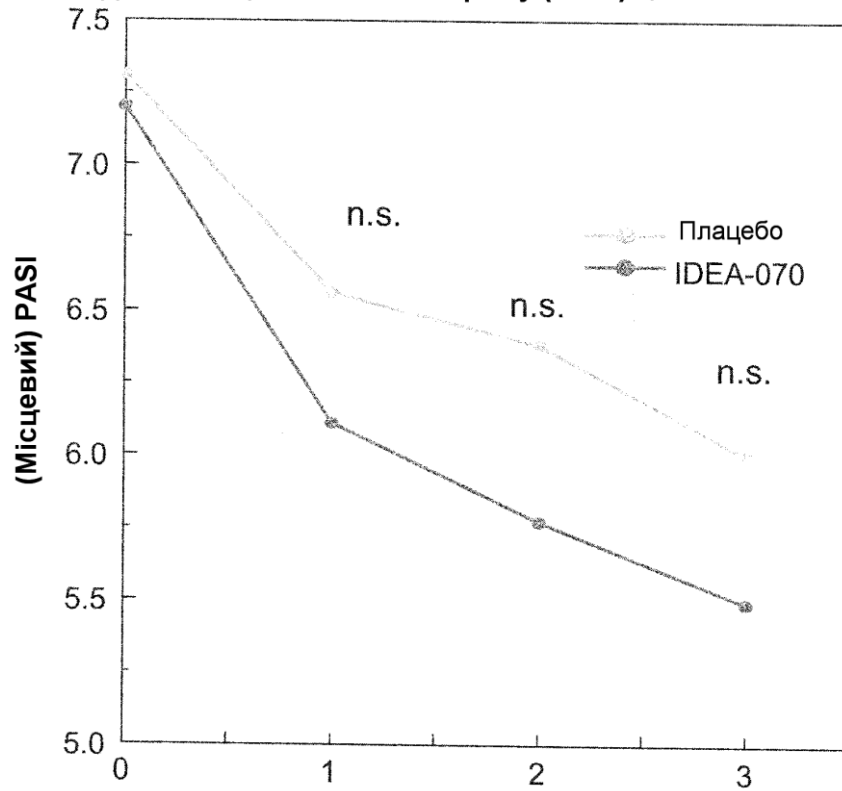
Фіг. 21

Псоріаз - Загальна оцінка дослідником



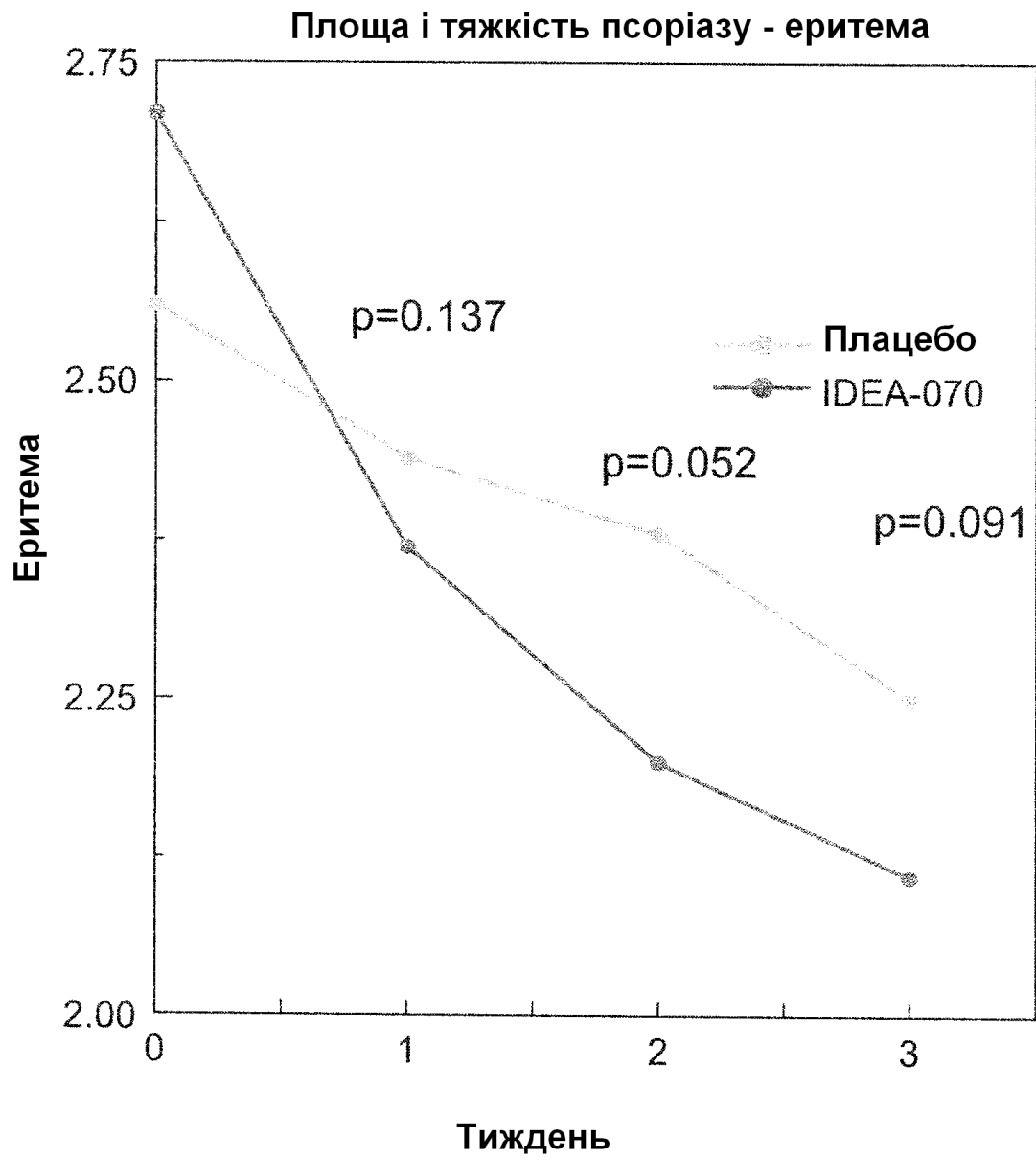
Фіг. 22

Індекс площі і тяжкості псоріазу (PASI) цільової області



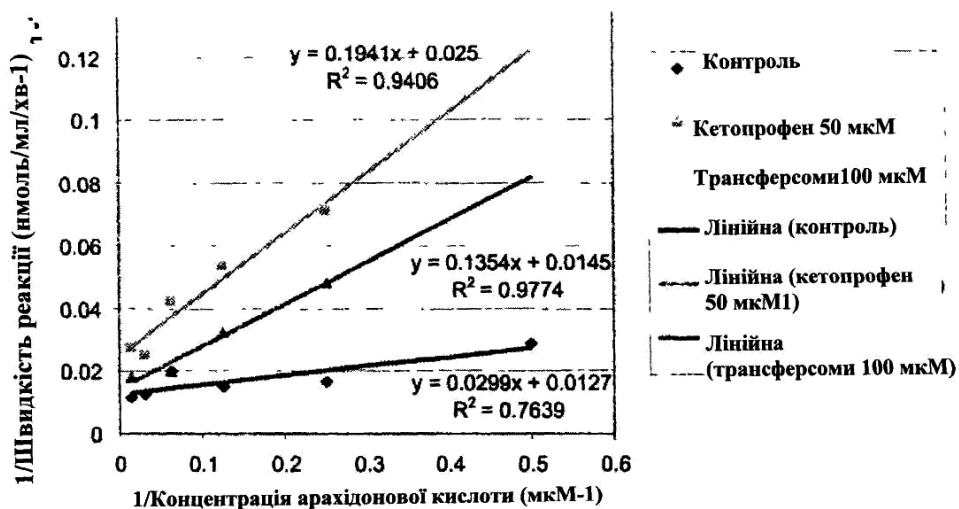
Фіг. 23





**Фіг. 24**

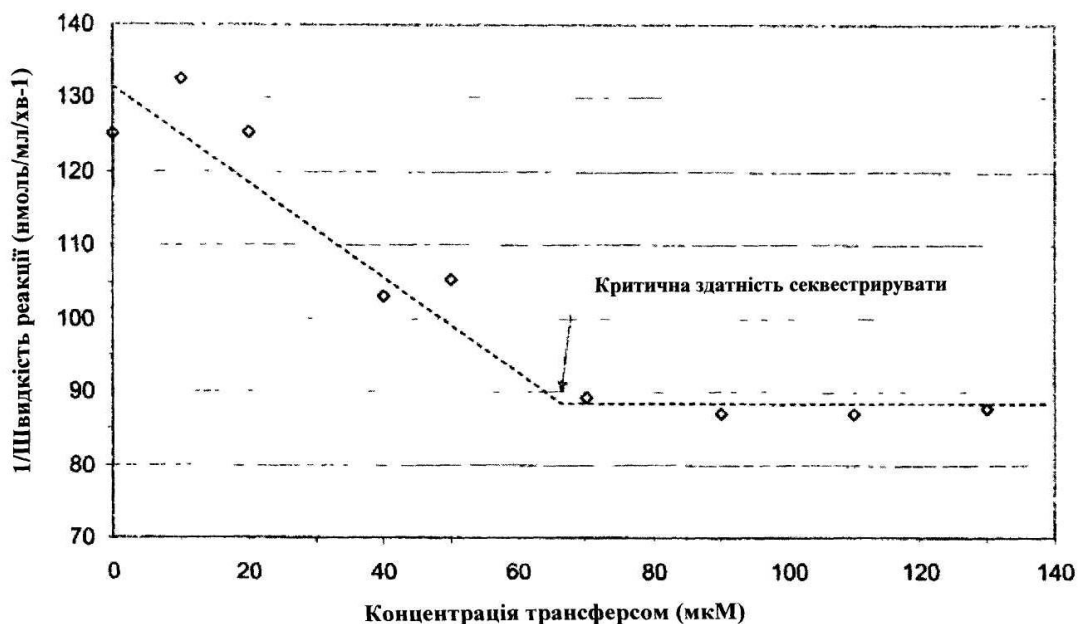
Графіки подвійної зворотної залежності швидкості реакції ЦОГ від концентрації арахідонової кислоти у присутності кетопрофену й трансферсу



	Макс. швидкість	K <sub>m</sub>
Інгібітор 0 мкМ	79	2.4
Кетопрофен 50 мкМ	40	7.8
Трансферсоми 100 мкМ	70	9.5

Фіг. 25

Швидкість реакції 16 мікромолярної арахідної кислоти в залежності від концентрації трансферсом



Фіг. 26

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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