



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80121

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/127

A61K 9/133

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ФОСФОЛІПІДНИХ ЛІПОСОМ ВИЗНАЧЕНОГО РОЗМІРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ

1

(21) 20041108994
(22) 04.04.2003
(24) 27.08.2007
(86) PCT/US03/10339, 04.04.2003
(31) 60/370,409
(32) 05.04.2002
(33) US
(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.
(72) Родрігеза Венді В., US, Бісрайєр Чарльз Л., US
(73) ЕСПЕРІОН ЛУВ ДІВЕЛОПМЕНТ, ІНК., US
(56) US 6 139 871 A, 30.10.2000
US 5 746 223 A, 05.05.1998
(57) 1. Застосування ліпосом для виробництва лікарського засобу для запобігання або лікування захворювання, пов'язаного з дисліпідемічним порушенням, вказані ліпосоми, що включають фосфоліпіди і водний шар, мають середній діаметр приблизно від 50 нм до 250 нм і виготовлені для використання одноразовою або розділеними дозами від 50 мг/кг до 300 мг/кг з неперервним режимом введення, що має інтервал дозування від 4 до 10 днів.
2. Застосування за п. 1, в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 50 нм до 150 нм, або в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 50 нм до 200 нм, або в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 100 нм до 200 нм, або в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 100 нм до 250 нм, або в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 150 нм до 200 нм, або в якому ліпосоми мають середній діаметр приблизно від 150 нм до 250 нм.
3. Застосування за п. 1 або 2, в якому ліпосоми вводять у комбінації з іншими фосфоліпідними везикулами, вибраними з групи, що складається з багатошарових везикул, великих одношарових везикул, маленьких одношарових везикул та їх сумішей.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, в якому фосфоліпід вибирають з групи, що складається з яєчного фосфатидилхоліну, яєчного фосфатидилгліцерину, дистеароїлфосфатидилхоліну або дистеароїлфосфатидилгліцерину, фосфатидилхоліну, фосфатидилгліцерину, лецитину, бета, гамма-дипальмітоїл-альфа-лецитину, сфінгомієліну, фосфатидилсерину, діацилфосфатидної кислоти,

2

гліколіпідів'язаного фосфоліпіду N-(2,3-ди(9-(2)-октадеценілокси))-проп-1-іл-N,N,N-триметил-амонію хлориду фосфатидилетаноламіну, лізолецитину, лізофосфатидилетаноламіну, фосфатидилінозиту, цефаліну, кардіоліпіну, цереброзидів, дицетилфосфату, діолеоїлфосфатидилхоліну, дипальмітоїлфосфатидилхоліну, дипальмітоїлфосфатидилгліцерину, діолеоїлфосфатидилгліцерину, пальмітоїл-олеоїл-фосфатидилхоліну, дистеароїлфосфатидилхоліну, стеароїл-пальмітоїлфосфатидилхоліну, дипальмітоїлфосфатидилетаноламіну, дистеароїлфосфатидилетаноламіну, диміристоїлфосфатидилсерину, діолеоїлфосфатидилхоліну, олеоїл-пальмітоїл-фосфатидилхоліну, ліпиду, та їх сумішей.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, в якому фосфоліпід являє собою пальмітоїл-олеоїлфосфатидилхолін.
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, в якому захворювання або стан організму вибраний з групи, що складається з атеросклерозу, флебосклерозу або будь-якого венозного стану, при якому в інтимі або внутрішній оболонці вен утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал, гострих коронарних синдромів, стенокардії, включаючи стабільну стенокардію, нестабільну стенокардію, запалення, запалення судин, запалення шкіри, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця (ІХС), шлуночкових аритмій, захворювання периферичних судин, інфаркту міокарда, початку смертельного інфаркту міокарда, несмертельного інфаркту міокарда, ішемії, серцево-судинної ішемії, перехідних ішемічних нападів, ішемії, не пов'язаної з серцево-судинним захворюванням, ішемічно-реперфузійного ушкодження, зниженої потреби у реваскуляризації, порушень зсілості крові, тромбоцитопенії, тромбозу глибоких вен, панкреатиту, неалкогольного стеатогепатиту, діабетичної нейропатії, ретинопатії, хворобливої діабетичної нейропатії, переміжної кульгавості, псоріазу, критичної ішемії кінцівок, імпотенції, гіперліпідемії, гіперліпопротеїнемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, будь-якого стенотичного стану, що веде до ішемічної патології, діабету, включаючи діабет типу I і типу II, іхтіозу, удару, чутливих тромбоцитів, хво-

(13) C2

(11) 80121

(19) UA

роби Альцгеймера, виразок нижніх кінцівок, тяжкої коронарної ішемії, лімфом, катаракт, ендотеліальної дисфункції, ксантом, дисфункції кінцевого органа, судинного захворювання, судинного захворювання, що є результатом паління і діабету, захворювання сонних і коронарних артерій, регресу і зморщування вже існуючих бляшок, нестабільних бляшок, слабкої інтими судин, нестабільної інтими судин, ендотеліального ушкодження, ендотеліального ушкодження внаслідок хірургічних процедур, захворювання, пов'язаного з судинним захворюванням, укривання виразками у артеріальному просвіті, рестенозу внаслідок балонної ангиопластики і симптомів-передвісників перерахованих вище станів.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, в якому лікування зміцнює інтиму судин, стимулює відтік позаклітинного холестерину для транспортування у печінку, модулює імунні відповіді, мобілізує холестерин з атеросклеротичних бляшок, сприяє загоєнню ран, модифікує будь-яку мембрану, клітину, тканину, орган, позаклітинну ділянку або структуру організму.

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, в якому ліпосоми вводять у комбінації або додатково зв'язаними зі сполуками, вибраними з групи, що складається з пептидів, параоксонази, ліпопротеїнази, Аро A-I і міметиків, варіантів A-I та їх комбінацій.

9. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, в якому ліпосоми вводять у комбінації з малими молекулами або лікарськими засобами, які впливають на рівні холестерину.

10. Застосування за п. 9, в якому мала молекула являє собою статин, відтворений HDL, малий HDL або синтетичну міметичну ліпопротеїнову частинку HDL.

11. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, в якому ліпосоми вводять у комбінації з одним або більше серцево-судинних агентів, протидіабетичних агентів або інших терапевтичних речовин.

12. Застосування за п. 11, в якому серцево-судинний агент вибраний з групи, що складається з аспірину, бета-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, гепарину, включаючи низькомолекулярний гепарин, агентів, що знижують рівень глюкози

у крові, нітратів, інгібіторів IIb/IIIa, інгібіторів АПФ, фібринів і секвестрантів жовчних кислот.

13. Застосування за будь-яким з пп. 1-8 та 11-12, в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 50 мг/кг приблизно кожні 7 днів, або в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 100 мг/кг приблизно кожні 7 днів, або в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 150 мг/кг приблизно кожні 7 днів, або в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 200 мг/кг приблизно кожні 7 днів, або в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 250 мг/кг приблизно кожні 7 днів, або в якому ліпосоми вводять у дозі приблизно 300 мг/кг приблизно кожні 7 днів.

14. Застосування за будь-яким з пп. 1-8 та 11-13, в якому ліпосоми вводять одноразово.

15. Застосування за будь-яким з пп. 1-8 та 11-13, в якому ліпосоми вводять 2-14 разів відповідно до неперервного режиму введення, в якому вказане введення має тижневий інтервал.

16. Застосування за будь-яким з пп. 1-8 та 11-13, та 15, в якому вказаний режим введення має інтервал введення два тижні, або місячний інтервал, або 2-місячний інтервал, або 3-місячний інтервал, або 4-місячний інтервал, 5-місячний інтервал, або 6-місячний інтервал, або 7-місячний інтервал, або 8-місячний інтервал, або 9-місячний інтервал, або 10-місячний інтервал, або 11-місячний інтервал, або 3-річний інтервал, або 4-річний інтервал.

17. Застосування ліпосом, що мають середній розмір частинок від 50 нм до 250 нм, у дозі від 100 мг/кг до 200 мг/кг, для виробництва лікарського засобу, призначеного для введення кожні чотири або більше днів, для зниження вмісту холестерину у периферичній тканині з одночасним зниженням або виключенням несприятливих ефектів, пов'язаних з ліпосомною терапією.

18. Застосування за п. 17, в якому введення здійснюють 1 раз.

19. Застосування за п. 17, в якому введення здійснюють від 6 до 14 разів.

20. Застосування за п. 19, що додатково включає введення вказаних ліпосом у комбінації з одним або більше серцево-судинних агентів, протидіабетичних агентів і/або агентів, що контролюють рівень цукру у крові, і/або інших терапевтичних агентів.

Дана заявка заявляє пріоритет попередньої [заявки США №60/370 409, поданої 5 квітня 2002р., цілком включеної у цей документ як посилання].

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що включають ліпосоми, і до способів застосування вказаних ліпосом для запобігання, лікування або ведення ряду захворювань і/або станів організму. Ліпосоми можуть включати великі одношарові везикули (LUV) окремо або у комбінації з багатошаровими везикулами (MLV), маленькими одношаровими везикулами (SUV) або іншими лікарськими засобами. Даний винахід відноситься до ліпосом, що мають визначені діаметри,

які вводять пацієнтам з використанням конкретних доз і/або схем введення.

Атеросклероз являє собою головну причину смерті у Сполучених Штатах. Атеросклероз являє собою утворення бляшок на стінках артерій, які можуть закупорювати просвіт судини і перешкоджати кровотоку через судину. Бляшки також можуть розриватися і приводити до утворення тромбів навіть у кровоносній судині, що не має критичного стенозу, і можуть приводити до закупорення кровоносних судин і обструкції кровотоку. Захворюваність і смертність звичайно спостерігаються внаслідок ушкодження кінцевого органу і порушення функції органу, що виникають внаслідок

док ішемії. Найбільш поширеними формами uszkodження кінцевого органу є інфаркт міокарда та інсульт. Часто результатом даних судинних явищ є інвалідність або смерть. Навіть пов'язана з атеросклерозом ішемія, яка не ушкоджує постійно міокард або яка приводить до незначного uszkodження міокарда, є відповідальною за значну захворюваність у формі стенокардії та застійної серцевої недостатності. Інші органи, такі як нирки, кишечник і спинний мозок, також можуть ушкоджуватися атеросклеротичними закупореннями. Крім того, при деяких захворюваннях, таких як аневризми аорти, уражені атеросклерозом артерії можуть викликати клінічні симптоми, що не залежать від дисфункції кінцевого органу. Артерioskлеротичні uszkodження являють собою бляшки, які утворюються шляхом накопичення холестерину, складних ефірів холестерину і фосфоліпідів, проліферації гладком'язових клітин, діapedезу моноцитів, включаючи їх трансформацію у макрофаги і ксантомні клітини в інтимі магістральних артерій. Ліпіди здійснюють великий внесок в об'єм бляшки (звичайно 30-65% сухої маси). [Small, ARTERIOSCLEROSIS, 8:103-129 (1988)]. Дійсно, ризик розвитку артерioskлерозу безпосередньо пов'язаний з концентрацією визначених форм холестерину плазми.

Інші захворювання і стани, пов'язані з патологічно високими рівнями ліпідів, включають гострі коронарні синдроми, стабільну стенокардію, нестабільну стенокардію, запалення, запалення судин, запалення шкіри, ішемічну хворобу серця (ІХС), шлуночкові аритмії, захворювання периферичних судин, переміжну кульгавість, скороминущі порушення мозкового кровообігу, рестеноз, знижену потребу у реваскуляризації, порушення зрілості крові, ішемію, серцево-судинну ішемію, ішемію, не пов'язану з серцево-судинним захворюванням, таку як ішемічно-реперфузійне uszkodження, тромбocитопенію, панкреатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), діабетичну нейропатію, ретинопатію, хворобливу діабетичну нейропатію, динамічне порушення кровообігу у головному мозку, псоріаз, критичну ішемію кінцівок, імпотенцію, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію, гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, будь-який стеноотичний стан, що веде до ішемічної патології, діабет, іхтіоз, удар, чутливі тромбоцити, виразки нижніх кінцівок, тяжку коронарну ішемію, лімфоми, катаракти, ендотеліальну дисфункцію, ксантоми, судинне захворювання, судинне захворювання, що є результатом паління і діабету, захворювання сонних і коронарних артерій, застійну серцеву недостатність, регрес і зморщування вже існуючих бляшок, хворобу Альцгеймера, комбінації хірургічних процедур, які приводять до uszkodження ендотелію, ендотеліальне uszkodження внаслідок хірургічних процедур, захворюваність, пов'язану з судинним захворюванням, укривання виразками у просвіті артерій, рестеноз внаслідок балонної ангіопластики і симптоми-передвісники перерахованих вище станів.

Ліпіди, включаючи холестерин, звичайно не розчиняються у водній плазмі. Ліпіди плазми переносяться розчинними ліпопротеїновими комплексами. Вказані ліпопротеїнові комплекси склада-

ються з внутрішнього ядра неполярних ліпідів (складних ефірів холестерину і тригліцеридів) і поверхневого шару амфipатичних білків і полярних ліпідів (фосфоліпідів і неетерифікованого холестерину). Різні білки (аполіпопротеїни) присутні на поверхневій оболонці різних ліпопротеїнових комплексів (ліпопротеїнів). Різні ліпопротеїни виконують різні функції у метаболізмі ліпідів.

Відомо п'ять класів ліпопротеїнів. Деякі ліпопротеїни переносять тригліцериди і холестерин з печінки до периферичних тканин, у той час як інші транспортують ліпіди у печінку. Холестерин може метаболізуватися у печінці до жовчних солей, які екскретуються, знижуючи, таким чином, вміст загального холестерину в організмі. Два ліпопротеїни, ліпопротеїни низької щільності (LDL) і ліпопротеїни високої щільності (HDL), тісно пов'язані з розвитком атеросклерозу. LDL мають високу концентрацію холестерину, доставляють ліпіди до клітин периферичних тканин і пов'язані з високим ризиком атеросклерозу. HDL також мають відносно високу концентрацію холестерину, але доставляють ліпіди у печінку для метаболізму у жовчні солі і пов'язані зі зниженням ризику розвитку атеросклерозу.

Метаболізм і гомеостаз холестерину є результатом складної рівноваги між вільним стеролом у клітині та у плазмі. [Phillips et al., BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 906:223-276 (1987)]. Доставка холестерину у клітини здійснюється через опосередкований рецепторами шлях LDL, селективне захоплення через рецептор-скевенджер B-1 і пасивний обмін стеролу між плазматичними мембранами і ліпопротеїнами. Тільки ті тканини, які виробляють стероїдні гормони і жовчні кислоти, можуть метаболізувати холестерин. Для того, щоб запобігти накопиченню надмірного вільного стеролу в інших периферичних тканинах, існує зворотне транспортування холестерину з плазматичних мембран в HDL і подібні до ліпопротеїнів частинки. HDL транспортують надмірний холестерин у печінку, де він може переходити у жовч у вигляді неетерифікованого холестерину, перетворюватися у жовчні солі для екскреції, естерифікуватися і зберігатися у печінці або включатися до складу ліпопротеїнів дуже низької щільності (VLDL) для повернення у пул ліпопротеїнів.

Пасивний обмін холестерину між клітинами і ліпопротеїнами, здійснюється за допомогою дифузії молекул стеролу через водний простір. [Phillips et al., вище, і Schroeder et al., EXP. BIOL. MED., 196:235-252 (1991)]. Мережний клітинний відтік спостерігається, якщо хімічний потенціал вільного холестерину нижче у плазмі, ніж у клітинах, таким чином, що стерол покидає мембрану по градієнту своєї активності. У даних умовах було показано, що клітини, навантажені естерифікованим холестерином, які є морфологічною характеристикою ранніх атеросклеротичних uszkodжень, не тільки втрачають холестерин, але і прискорюють гідроліз складного ефіру, що приводить до скорочення внутрішньоклітинних відкладень даного ліпиду. [Small, ARTERIOSCLEROSIS, 8:103-129 (1988)]. Більш того, як було згадано вище, існують епідеміологічні дані, які свідчать про те, що стани, які,

як можна чекати, будуть посилювати зворотне транспортування холестерину (низькі концентрації холестерину у плазмі або підвищені концентрації HDL), корелюють зі зниженим ризиком передчасного атеросклерозу і можуть викликати регресію бляшок.

Типовим є той факт, що бляшки пов'язані з укриванням виразками інтими судин. Бляшки, що містять ліпіди, ростуть в укриваннях виразками, виставляючи пухкі маси у просвіт артерії. Бляшки також можуть ушкоджувати і ослаблювати гладком'язову оболонку судини. У міру прогресування утворення бляшок більш центральні ділянки бляшок екрануються від кровотоку. Екстенсивне утворення бляшок також викликає концентричне або ексцентричне звуження судини на ділянці бляшки.

У наш час найбільш ефективним лікуванням атеросклерозу є запобігання. Існують дані, які свідчать про те, що прогресування і накопичення ліпідів в ушкодженнях може бути зупинене, коли концентрації LDL у плазмі підтримуються близько до нормальних рівнів. [Reynolds, *Circulation*, 79:1146-1148 (1989)]. Сучасні профілактичні заходи відносно атеросклеротичного захворювання сфокусовані на застосуванні лікарських засобів у поєднанні з обмеженнями харчування для регулювання рівнів холестерину у плазмі. Крім того, антиоксидантні лікарські засоби, які придушують утворення і захоплення модифікованих частинок LDL клітинами артеріальної стінки, також надають сприятливу дію. [Chisolm, *CLIN. CARDIOL.*, 14:25-30 (1991)]. Однак, у той час як гіпохолестеринемічні лікарські засоби індукують сприятливі зміни холестерину плазми, які, як вважається, сповільнюють прогресування атеросклерозу, вони звичайно не індукують стани, які сприяють відтоку і видаленню атероматозного холестерину. Зрозуміло, що для того, щоб досягти значної регресії атероми і зменшити обструкцію просвіту судини, дані ліпіди, що займають простір, повинні бути мобілізовані. Наявні у наш час дані припускають, що процеси, які стимулюють відтік холестерину, що знаходиться поза клітинами печінки, і його транспортування у печінку для екскреції, зворотне транспортування холестерину (RCT), є важливими подіями для профілактики атеросклерозу. [Gwynn, *Clin. CARDIOL.*, 14:17-24 (1991)].

Наявні у наш час засоби лікування атеросклерозу звичайно розділяють на хірургічні і медикаментозні засоби. Хірургічне лікування спричиняє процедури судинної трансплантації для обхідного шунтування ділянок оклюзії (наприклад, обхідне шунтування коронарної артерії), видалення бляшок, що закупорюють, з артеріальної стінки (наприклад, ендартеректомія сонної артерії) або черезшкірне руйнування бляшок (наприклад, балонна ангіопластика). Хірургічне лікування являє собою значний ризик і лікує лише окремі ураження. Атеросклеротичні бляшки, розташовані нижче у напрямі течії крові від вилікуваного ушкодження, можуть продовжувати перешкоджати кровотоку. Хірургічне лікування також не обмежує прогресування атеросклерозу і пов'язане з таким пізнім ускладненням як рестеноз.

Медикаментозне лікування спрямоване на зменшення інших факторів ризику, пов'язаних з судинним захворюванням (наприклад, паління, діабету і гіпертензії), і зменшення вмісту форм сироваткового холестерину, які пов'язані з розвитком атеросклерозу, як описано вище. У той час як медикаментозні засоби можуть сповільнювати прогресування утворення бляшок, регресія бляшок є відносно рідким явищем. Таким чином, атеросклероз, що клінічно виявляється, часто потребує як хірургічного, так і медикаментозного лікування.

Парадоксально, внутрішньовенна інфузія фосфоліпідів і ліпосом, як було показано, викликає регресію атеросклеротичних бляшок, хоча рівні сироваткових ліпідів тимчасово підвищуються. [Williams et al., *PERSPECT. BIOL. MED.*, 27:417-431 (1984)]. У деяких випадках, однак, холестерин, пов'язаний з розвитком і прогресуванням атеросклерозу, може підвищуватися після введення ліпосом.

У попередніх дослідженнях, під час яких вивчалася індукована фосфоліпідами мобілізація холестерину *in vivo*, використовувалися багатошарові або оброблені ультразвуком ліпосомні везикули. Розмір ліпосом є ключовою характеристикою у кінетиці кліренсу і являє собою одну з декількох причин, з яких оброблені ультразвуком везикули, як очікується, будуть являти собою двошарову структуру, найбільш придатну для посилення зворотного транспортування холестерину. Ультразвукова обробка зменшує багатошарові везикули (MLV) до везикул «граничного розміру». Вказані системи демонструють мінімальний радіус вигину, який може прийняти двошарова конфігурація без розриву. Наприклад, ліпосома мінімального розміру з яєчного фосфатидилхоліну, яку можна одержати, звичайно має у діаметрі приблизно 30нм, що часто класифікують як маленьку одношарову везикулу (SUV). Для даного складу ліпосом звичайно вважають, що чим менше діаметр частинок, тим більше напівперіод їх існування у циркуляції [Gregoriadis i Senior, *LIFE SCI.*, 113:183-192 (1986)]. Таким чином, очікувалося, що SUV, які складаються з фосфатидилхоліну, будуть циркулювати довше, ніж більш великі ліпосоми, і, отже, будуть мобілізувати більше холестерину. Крім того, стиснення упаковки молекул, якого зазнають фосфоліпіди у SUV (внаслідок гострого радіуса вигину), дає нестабільність, яка може приводити до злиття, [Hope et al., *CHEM. PHYS. LIPIDS*, 40:89-107 (1986)], а також до посилення тенденції асимілюватися з ліпопротеїнами. [Див., наприклад, Scherphof et al., *BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA*, 542:296-307 (1978) і Krupp et al., *BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA*, 72:1251-1258 (1976)]. Таким чином, очікувалося, що SUV будуть давати більше HDL-подібних частинок, сприяючи, тим самим, відтоку стеролу з периферичних тканин. На підтвердження цього очікування ліпосоми, що мають діаметри 50-80нм, як повідомлялося, оптимізували мобілізацію стеролу і регресію бляшок. [Європейська патентна публікація №0461559 A2].

У [патенті США №5746223 (патент '223), озаглавленому "Method of Forcing The Reverse Transport of Cholesterol From A Body Part While

Avoiding Harmful Disruptions Of Hepatic Cholesterol Homeostasis", у патенті США №6080422 (патент '422), озаглавленому "Methods of Angioplasty and Cardiac Catheterization", та у патенті США №6139871 (патент '871), озаглавленому "Liposome Compositions And Methods For The Treatment of Artherosclerosis", кожний з яких цілком включений у даний документ як посилання], описано (серед іншого) застосування LUV для індукування зворотного транспортування холестерину з периферичних тканин, для лікування атеросклерозу, і для застосування у процедурах ангіопластики.

Більш конкретно, [патенти '223 і '422] описують застосування LUV з діаметром до 1000нм (ліпосоми більшого розміру можуть бути «менш ефективними»); у формулі винаходу перераховуються діаметри більше приблизно 50, 80 або 100нм, а в описі в одному варіанті здійснення наводиться переважний діаметр 120нм. Дози, що вводяться, у [патентах '223 і '422] варіюють від 10 до 1600мг/кг на дозу. У більш специфічних варіантах здійснення доза складає менше 600мг/кг на день, а в інших особливих варіантах здійснення доза являє собою болюс 300мг/кг, що вводиться кроликам один, три і п'ять днів.

[Патент '871] описує застосування LUV, що мають діаметр 100-150нм, з переважним діаметром 125нм. [Патент '871] також описує введення LUV у межах приблизно 100-150мг/кг, «звичайно» приблизно від 200 до 750мг/кг, і «найбільш звичайно» приблизно від 280 до 420мг/кг, при багатьох видах лікування, «звичайно щотижня» протягом приблизно 4-16 тижнів, «звичайно» приблизно 10 тижнів. [Патент '871] стверджує, що концентрація LUV у носії може варіювати, але звичайно концентрація буде складати приблизно 20-200мг/мл, звичайно приблизно 50-150мг/мл, і, найбільш звичайно, приблизно 100мг/мл.

Нещодавно було проведено два дослідження з використанням ETC-588 (ліпосом, виготовлених з 1-пальмітоїлу-2-олеїлфосфатидилхоліну, патентованого продукту Esperion Therapeutics, Inc.). ETC-588 секвеструє холестерин та інші обмінні ліпіди з судинної і периферичної тканини (процес, відомий як мобілізація), що приводить до скороминущих підвищень сироваткового холестерину, який повертається до рівнів, що були до впливу, після того, як ETC-588 доставляє свій вантаж холестерину у печінку для перетворення або екскреції. Мобілізація і регресія експериментально індукованого атеросклерозу були показані на доклінічних моделях, в яких використовували розмір і склад ліпосом, дуже подібний до ETC-588. ETC-588 різко підвищує відтік холестерину в організмі та посилює шляхи зворотного транспортування ліпідів.

У першому дослідженні оцінювали безпечність і переносимість ETC-588 у здорових добровольців, переважно при використанні одноразових доз 20, 60, 150, 300 і 600мг/кг ліпосом ETC-588. Ліпосоми ETC-588 (200мг/мл) вводили внутрішньовенною інфузією зі швидкістю 10мл за хвилину з використанням інфузійного насоса. ETC-588 у плазмі аналізували як фосфоліпід (PL). Загальний і неетерифікований холестерин (UC) і PL визначали стандартними автоматизованими способами. Су-

б'єктів розділяли на експериментальні групи відповідно до схеми рандомізації. Безпечність і переносність, лабораторні дані, показники життєво важливих функцій і несприятливі явища підсумовували у кожний момент часу і для змін між станом до введення і після введення з використанням описової статистики. Фармакокінетичні і фармакодинамічні дані підсумовували з використанням описової статистики. Результати показали, що, незважаючи на те, що мобілізація холестерину спостерігалася у великих межах доз, ефективність варіювала. Крім того, у трьох з трьох суб'єктів функціональні печінкові проби були підвищені при дозі 600мг/кг, а у одного індивідуума була серйозна несприятлива подія, на яку вказувало підвищення печінкових ферментів. Інші несприятливі явища включали головний біль, запаморочення, нудоту і втому. У другому дослідженні оцінювали безпечність і переносність ETC-588 у здорових добровольців, які одержували всього 4 дози з 3-денними інтервалами. Вводили дози 100, 150, 200, 250 і 300мг/кг. Ліпосоми ETC-588 (200мг/мл) вводили внутрішньовенною інфузією зі швидкістю 10мл за хвилину з використанням інфузійного насоса. ETC-588 у плазмі аналізували як фосфоліпід (PL). Загальний і неетерифікований холестерин (UC) і PL визначали стандартними автоматизованими способами. Суб'єктів розділяли на експериментальні групи відповідно до схеми рандомізації. Безпечність і переносність, лабораторні дані, показники життєво важливих функцій і несприятливі явища підсумовували у кожний момент часу і для змін між станом до введення і після введення з використанням описової статистики. Фармакокінетичні і фармакодинамічні дані підсумовували з використанням описової статистики. Результати показали, що, мобілізація холестерину збільшувалася залежним від дози чином, хоча ефективність варіювала. Крім того, введення з 3-денними інтервалами всього 4 доз, як виявилось, викликало небажане накопичення ETC-588. Як і у першому дослідженні, несприятливі явища включали головний біль, запаморочення, нудоту і втому. Крім цього, дані дослідження проводили тільки на здорових пацієнтах, а не на пацієнтах, які мають захворювання або інші небажані стани організму.

Таким чином, існує потреба визначення безпечних, ефективних і нетоксичних доз і схем введення для хворих пацієнтів, що запобігають або зменшують будь-які небажані побічні ефекти. Крім цього, існує потреба визначення більш оптимальних схем введення ліпосом оптимального розміру для лікування пацієнтів, які страждають захворюваннями і/або станами організму, описаними у даному документі, або іншими захворюваннями або станами.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій і способів введення ліпосом, які можуть включати LUV окремо або у комбінації з MLV, SUV і/або іншими лікарськими засобами, що використовуються для профілактики, лікування або ведення ряду захворювань і станів організму, включаючи, без обмеження: артеріосклероз, включаючи атеросклероз, флебосклероз або будь-який венозний стан, при якому в інтимі або внутрішній

оболонці вен утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал, гострі коронарні синдроми, стенокардію, включаючи стабільну стенокардію і нестабільну стенокардію, запалення або запальні захворювання, включаючи, без обмеження, запалення судин і запалення шкіри, застійну серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертензію, коронарні шлуночкові аритмії, надшлуночкові аритмії, захворювання периферичних судин, смертельний інфаркт міокарда, не смертельний інфаркт міокарда, ішемію, включаючи серцево-судинну ішемію, гібернацію міокарда, скороминущі порушення мозкового кровообігу, ішемію, не пов'язану з серцево-судинним захворюванням, включаючи ішемічно-реперфузійне uszkodження, таке як uszkodження внаслідок операції на стегні, операції на коліні, трансплантації органів або РТСА, коронарну реперфузію, рестеноз, періоперативні (PCI) ішемічні явища, знижену потребу у реваскуляризації, редуковану ділянку інфаркту, порушення зсілості крові, тромбоцитопенію, тромбоз глибоких вен, панкреатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), діабетичну нейропатію, ретинопатію, хворобливу діабетичну нейропатію, псоріаз, критичну ішемію кінцівок, кульгавість, імпотенцію, рак передміхурової залози, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію, гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, будь-який стенотичний стан, що веде до ішемічної патології, діабет, включаючи діабет типу I і типу II, іхтіоз, інсульт, чутливі тромбоцити, розрив чутливих тромбоцитів, хворобу Альцгеймера, виразки нижніх кінцівок, тяжку коронарну ішемію, лімфоми, катаракти, ендотеліальну дисфункцію, ксантоми, дисфункцію кінцевого органу, судинне захворювання, судинне захворювання, що є результатом паління і діабету, захворювання сонних і коронарних артерій, регрес і зморщування вже існуючих бляшок, комбінації хірургічних процедур, які приводять до uszkodження ендотелію, ендотеліальне uszkodження внаслідок хірургічних процедур, захворюваність, пов'язану з судинним захворюванням, укривання виразками у просвіті артерій, рестеноз у результаті балонної ангіопластики і симптоми-передвісники перерахованих вище станів.

Композиції і способи за даним винаходом можна використовувати для підвищення рівнів HDL, підвищення низьких рівнів HDL, зниження рівнів LDL, зниження високих рівнів LDL, тимчасового підвищення рівнів LDL, зниження рівнів тригліцеридів, підвищення або зниження рівня інших ліпідів, підвищення стабільності бляшок або зниження ймовірності розриву бляшок, підвищення або зниження вазодилатації, лікування або профілактики запалення, лікування або профілактики запальних захворювань або запальної відповіді, зміцнення або стабілізації гладкої мускулатури і судинної інтими, стимуляції відтоку позаклітинного холестерину для транспортування у печінку, модулювання імунних відповідей, мобілізації холестерину з атеросклеротичних бляшок і модифікації будь-якої мембрани, клітини, тканини, органа і позаклітинної ділянки і/або структури, в яких модифікації складу і/або функції були б сприятливими. Композиції і

способи за даним винаходом також містять у собі місцеве застосування і загоєння ран.

Винахід включає схеми дозування, при яких конкретні дози ліпосом, особливо ліпосом у межах особливих розмірів, вводять з конкретними інтервалами часу та у конкретних дозах для досягнення зниження холестерину і/або лікування захворювання, у той же час зменшуючи або уникаючи несприятливих ефектів або небажаних ефектів. Таким чином, способи введення ліпосом, способи зниження загального і LDL холестерину шляхом введення ліпосом, способи підвищення рівня або підвищення ефективності HDL холестерину шляхом введення ліпосом і способи дозування ліпосом для пацієнтів, які мають у цьому потребу, детально описані у даному документі.

Везикули (або ліпосоми) оптимізують відтік холестерину з атеросклеротичних бляшок. Везикули можуть бути зв'язані з аполіпропротеїном, звичайно аполіпропротеїном AI або AII, і часто містять щонайменше один фосфоліпід, такий як фосфатидилхолін або фосфатидилгліцерин. Композиції звичайно включають ліпосоми і фармацевтично прийнятний носій. У переважному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми до введення не містять холестерину. Ліпосоми, що використовуються у нових схемах введення, можуть мати діаметр будь-якого розміру. Крім цього, ліпосоми можуть мати середній діаметр будь-якого розміру з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами.

В окремих і переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 50 до 250 нанометрів (нм) з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 50 до 250 нм з розподілом $\pm 50\%$, переважно, $\pm 40\%$. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 100 до 140 нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 100 до 140 нм з розподілом $\pm 50\%$, переважно, $\pm 40\%$. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 110 до 120 нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 110 до 120 нм з розподілом $\pm 50\%$, переважно, $\pm 40\%$. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 100 до 200 нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В особливих варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 100 до 110 нм, від 110 до 120 нм, від 120 до 130 нм, від 130 до 140 нм, від 140 до 150 нм, від 150 до 160 нм, від 160 до 170 нм, від 170 до 180 нм, від 180 до 190 нм або від 190 до 200 нм, з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами, переважно, з розподілом за розмірами від $\pm 40\%$ до $\pm 50\%$. У конкретних варіантах здійснення даного винаходу використовувані ліпосоми явля-

ють собою ETC-588 (патентований продукт Esperion Therapeutics, Inc.).

Наведені також способи лікування вказаних вище захворювань і станів організму, які можна застосовувати у терапевтичних або профілактичних цілях. Способи звичайно включають введення композиції за даним винаходом ссавцям, переважно, людям, які мають будь-яке з вказаних вище захворювань або станів організму. Часто композиції будуть вводитися серіями протягом визначеного періоду часу. Композиції можна вводити перорально або парентерально. Звичайно композиції будуть вводитися парентерально, переважно, внутрішньовенно, або введення може бути внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраперитонеальним, інтратекальним, інтраартеріальним, через лімфатичні судини, через інфузію, внутрішньосудинним і введенням через постійний катетер або катетер, встановлений безпосередньо перед введенням, через шприц або нагнітаюче введення. В інших варіантах здійснення даного винаходу введення може бути сублінгвальним, трансбуккальним, чезрезслизовим, місцевим, ректальним, вагінальним, інтраартеріальним, чезрезшкірним, за допомогою інфузії, за допомогою шприца або за допомогою нагнітаючого введення. В особливому варіанті здійснення даного винаходу композиції за даним винаходом вводять місцево для профілактики або лікування запалення або як допоміжний засіб для загоєння ран.

Способи за даним винаходом охоплюють введення ліпосом одноразовою або розділеними дозами від 20мг/кг до 600мг/кг, переважно, від 50мг/кг до 600мг/кг, і, більш переважно, від 50мг/кг до 300мг/кг, пацієнту, який має у цьому потребу. В окремому переважному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми вводять одноразовою або розділеними дозами від 100мг/кг до 200мг/кг, переважно, від 150мг/кг до 200мг/кг, пацієнту, який має у цьому потребу. В особливих варіантах здійснення даного винаходу везикули вводять одноразовою або розділеними дозами від 110мг/кг до 120мг/кг, від 120мг/кг до 130мг/кг, від 130мг/кг до 140мг/кг, від 140мг/кг до 150мг/кг, від 150мг/кг до 160мг/кг, від 160мг/кг до 170мг/кг, від 170мг/кг до 180мг/кг, від 180мг/кг до 190мг/кг або від 190мг/кг до 200мг/кг, пацієнту, який має у цьому потребу.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу везикули вводять одноразовою або розділеними дозами з одним або більше інтервалами, що складають один раз на день, через день, один раз на три дні, один раз на чотири дні, один раз на п'ять днів, один раз на шість днів, один раз на тиждень, один раз на два тижні, один раз на три тижні, один раз на місяць, один раз на два місяці, один раз на три місяці, один раз на чотири місяці, один раз на п'ять місяців і один раз на шість місяців, один раз на сім місяців, один раз на вісім місяців, один раз на дев'ять місяців, один раз на десять місяців, один раз на одинадцять місяців і один раз на рік, або вводять інакше, із заздалегідь визначеними інтервалами часу протягом заздалегідь визначеного періоду лікування. У переважному варіанті здійснення даного винаходу інтервал часу між дозами під час курсу лікування складає

один раз на тиждень. Переважні періоди лікування для курсу терапії можуть складати 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, один тиждень, два тижні, три тижні, чотири тижні, п'ять тижнів, шість тижнів, сім тижнів, вісім тижнів, дев'ять тижнів, десять тижнів, одинадцять тижнів, дванадцять тижнів, тринадцять тижнів, чотирнадцять тижнів, чотири місяці, п'ять місяців, шість місяців, сім місяців, вісім місяців, дев'ять місяців, десять місяців, одинадцять місяців, один рік, два роки, три роки, чотири роки або п'ять років. У переважному варіанті здійснення даного винаходу період лікування для курсу терапії складає не більше 14 тижнів. В інших переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми вводять з 4-7-денними інтервалами з використанням 1-4, 1-8 або 1-14 доз, які вводять з кожним курсом терапії. Схеми введення також включають безперервне інфузійне лікування, яке може включати використання ударної дози, за якою йде підтримуюча доза. Пацієнти, яких лікують вказаними композиціями і відповідно до вказаних способів, можуть бути будь-якого віку і можуть мати одне або більше захворювань або станів організму, перерахованих вище, і/або інших захворювань і станів.

Фіг.1А показує розподіл за розмірами партії великих одношарових ліпосом, виготовлених екструзією.

Фіг.1В показує розподіл за розмірами партії великих одношарових ліпосом діаметром приблизно 200нм, виготовлених гомогенізацією.

Фіг.1С показує розподіл за розмірами партії ETC-588, виготовлених екструзією.

Фіг.2 показує рівні ліпосом і неетерифікованого холестерину після введення доз ліпосом кожні 4 дні.

Фіг.3 показує рівні ліпосом і неетерифікованого холестерину після введення доз ліпосом кожні 7 днів.

Визначення

Використовуваний у даному документі термін «лікарський засіб» означає синтетичну сполуку, придатну для терапевтичного застосування, без зв'язаних з нею носіїв, ад'ювантів, активаторів або кофакторів. «Лікарський засіб» не включає натуральні або ендogenousні аполіпропротеїни, фосфатидилхолін-стерол-ацилтрансферазу або альбумін. «Ліпосома», «везикула» і «ліпосомна везикула» означають структури, які мають оболонки, що містять ліпіди, в яких знаходиться внутрішній вміст. Структури можуть мати одну або більше ліпідних оболонок, якщо не вказано інше, хоча звичайно ліпосоми будуть мати тільки одну оболонку. Вказані ліпосоми з одним шаром у даному документі називаються «одношаровими». Термін «LUV» відноситься до великих одношарових везикул, термін «SUV» відноситься до маленьких одношарових везикул, а термін «MLV» відноситься до багатошарових везикул. Використовуваний у даному документі термін "лікування атеросклерозу" охоплює здійснення терапевтичного втручання, яке приводить до зменшення вмісту холестерину щонайменше в одній атеросклеротичній бляшці або до профілактичного інгібування або запобігання утворенню або експансії атеросклеротичної бляшки.

Даний винахід базується, частково, на відкритті того факту, що конкретні дози і схеми введення, які використовуються для доставки ліпосом, особливо ліпосом конкретного розміру, грають головну роль в оптимізації видалення холестерину з периферичних тканин і/або у метаболізмі холестерину, видаленого з атеросклеротичних бляшок вказаними ліпосомами. Нові способи за даним винаходом містять у собі лікування або профілактику захворювання або його симптомів, у той же час зменшуючи або уникаючи несприятливих ефектів, наприклад, токсичних побічних ефектів або небажаних ефектів. Крім цього, на противагу попереднім описам ліпосомної терапії, заявники встановили/що ліпосоми можна використовувати для профілактики, лікування або ведення ряду захворювань і станів організму, крім атеросклерозу та інших показань, раніше описаних для ліпосомної терапії.

В одному варіанті здійснення даний винахід містить у собі спосіб дозування ліпосом пацієнту, який має у цьому потребу, вказаний спосіб включає введення ліпосом з середнім діаметром 100нм, і, переважно, менше 250нм, пацієнту, який має захворювання, що можна лікувати зниженням холестерину, одноразовою або розділеними дозами, що вводяться кожні 4-7 днів у кількості приблизно від 100мг/кг до 250мг/кг, переважно, приблизно від 100мг/кг до 200мг/кг. Пацієнти, які піддаються лікуванню, ліпосоми, що повинні використовуватися за даним винаходом, а також конкретні дози і схеми введення детально обговорюються нижче.

1. Ліпосоми

Заявники встановили, що ліпосоми з середнім діаметром більше 100нм і, переважно, від 100нм до 140нм, більш переважно, від 110 до 120нм, є оптимальними для видалення холестерину з системи. Загалом, чудову дію ліпосом діаметром більше 100 нанометрів можна пояснити гістологічною будовою печінки. При циркуляції у печінці великі ліпосоми (тут - «ліпосоми діаметром більше 100нм») можуть усуватися Купферівськими клітинами, які вистилають синусоїдальні отвори. Купферівські клітини переносять холестерин до гепатоцитів для ескреції з жовчю або для повторної утилізації. Маленькі ліпосоми (тут - «ліпосоми діаметром менше 100нм») можуть безпосередньо досягати гепатоцитів без (або з обмеженими) попередніх перетворень Купферівськими клітинами. Оскільки для фіксованої дози можна ввести інфузією більше маленьких ліпосом, ніж частинок більшого розміру, на гепатоцити можна гостро впливати відносно високою концентрацією маленьких ліпосом і акумульованого ними холестерину. Заявники встановили, що ліпосоми з діаметром від 100нм до 140нм, переважно, від 110нм до 120нм, є оптимальними, оскільки вони заздалегідь усуваються Купферівськими клітинами і є більш ефективними у мобілізації холестерину, ніж ліпосоми меншого або більшого розміру.

Крім і окремо від розподілу ліпосом за розмірами, заявники встановили, що для хворих пацієнтів визначені дози і схеми введення є більш безпечними і більш ефективними для лікування захворювань. У даних способах і композиціях, що

використовуються у вказаних способах, можна використовувати ліпосоми будь-якого розміру або ліпосоми, що мають будь-який середній діаметр з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. Дійсно, переважно, щоб ліпосоми оптимального розміру використовувалися відповідно до нових схем введення або у межах переважних доз.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр більше 100нм, незалежно від стандартного відхилення або розподілу за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 50-250 нанометрів (нм) з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 50-250±40-50%. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 100-140нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 100-140±40-50%. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 100-140нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 110-120±40-50%. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр 100-200нм з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами. В особливих варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми мають середній діаметр від 100 до 110нм, від 110 до 120нм, від 120 до 130нм, від 130 до 140нм, від 140 до 150нм, від 150 до 160нм, від 160 до 170нм, від 170 до 180нм, від 180 до 190нм або від 190 до 200нм, з будь-яким стандартним відхиленням або розподілом за розмірами, переважно, з розподілом за розмірами від ±40% до ±50%. У переважних окремих варіантах здійснення даного винаходу використовувані ліпосоми являють собою ETC-588 [патентований продукт Esperion Therapeutics, Inc.], що мають середній діаметр від 100нм до 140нм ±40-50% після виготовлення.

Винахід розглядає також застосування ліпосом з середнім діаметром більше 50нм і, переважно, більше 100нм і менше 250нм, які після введення підвищують або не підвищують сироваткові концентрації LDL. Винахід розглядає також застосування ліпосом з середнім діаметром більше 50нм і, переважно, більше 100нм і менше 250нм, які після введення знижують або не знижують сироваткові концентрації LDL. У деяких випадках ліпосоми не будуть зв'язані з іншою молекулою, такою як лікарський засіб або білок. В інших випадках ліпосоми за даним винаходом будуть зв'язані, об'єднані і/або будуть вводитися у комбінації з (1) білками і пептидами, зв'язаними з ліпосомами, такими як білки, що зв'язуються з ліпідами, включаючи пептиди, параоксоназу, ліпопротеїн-ліпазу, фосфатидил-холін-стерол-ацилтрансферазу, білок перенесення фосфоліпідів, Аро A-I і міметики або

варіанти Apo A-I; (2) малими акцепторами, включаючи HDL, частинки синтетичних і/або рекомбінантних HDL, частинки синтетичних і/або рекомбінантних HDL, виготовлені з аполіпопротеїнами Apo A-I або міметиками Apo A-I; (3) серцево-судинними агентами, включаючи малі молекули, статини, аспірин, клопидогрел, бета-блокатори, агенти, що контролюють цукор крові, і/або протидіабетичні агенти, антигіпертензивні агенти, гепарин, нітрат, інгібітори IIb/IIIa, інгібітори АПФ, бета-блокатори, фібрати, блокатори кальцієвих каналів і/або секвестранти жовчних кислот; (4) і протидіабетичними (і/або такими, що контролюють цукор крові) лікарськими засобами, включаючи, без обмеження, інсулін і пероральні агенти. Крім того, великі ліпосоми можна вводити окремо або у комбінації з багатошаровими везикулами і/або маленькими одношаровими везикулами. Приклади білків і пептидів (таких як білки, що зв'язуються з ліпідами, включаючи пептиди, Apo A-I і міметики або варіанти A-I) описані у [патентах США №№ 6004925, 6046166, 6037323, 6287590, 6329341 і 6265377, які цілком включені у даний документ як посилання]. Приклади малих молекул, які модулюють рівні HDL, LDL або холестерину, описані у [патентних заявках США №№ 09/540740, 09/540739 і 09/540738, які цілком включені у даний документ як посилання].

Фахівці оцінять той факт, що ліпосоми у композиціях за даним винаходом можна синтезувати за допомогою ряду способів, таких як описано, наприклад, у [патентах США №№ 4186183, 4217344, 4261975, 4485054, 4774085, 4946787, 5726157, 5746223, 5843474, 5448435, 5853402, 6080422, 6312719, 6139871, публікації PCT №WO 91/17424, Deamer і Bangham, BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 443:629-634 (1976); Fraley et al., PROC. NATL. ACAD. SCI. USA, 76:3348-3352 (1979); Hore et al., BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 812:55-65 (1985); Mayer et al., BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 856:161-168 (1986) і Williams et al., PROC. NATL. ACAD. SCI., 85:242-246 (1988), які цілком включені у даний документ як посилання]. Придатні способи включають, наприклад, ультразвукову обробку, екструзію, гомогенізацію під високим тиском, мікрофлюїдизацію, детергентний діаліз, індуковане кальцієм злиття маленьких ліпосомних везикул і ефірно-інфузійні способи, добре відомі фахівцям.

Звичайно найбільш зручно виготовляти ліпосоми шляхом ультразвукової обробки і шляхом екструзії. Коротко, ліпід змішують з фізіологічним розчином і буфером. В одному варіанті здійснення розчин ліпиду у хлороформі змішують шляхом обертання і розчинник видаляють під постійним потоком N₂. Зразок сушать в умовах високого вакууму. Одержану суху ліпідну плівку регідратують в 150мМ NaCl і 20мМ [4-(2-гідроксіетил)піперазинетаносульфонової кислоти (Hepes, pH 7,4)]. Звичайно це дає багатошарові ліпосомні везикули. Одношарові везикули одержують з використанням ультразвукової обробки або екструзії.

Ультразвукову обробку звичайно здійснюють ультразвуковим дезінтегратором з наконечником, таким як ультразвуковий дезінтегратор з наконеч-

ником Branson, на бані з льодом. Звичайно суспензію піддають декільком циклам ультразвукової обробки. Екструзію можна здійснювати з використанням мембранних екструдерів, таких як Lipex Biomembrane Extruder. Визначений розмір пор у фільтрах екструдера може давати одношарові ліпосомні везикули конкретних розмірів. Ліпосоми також можна формувати екструзією через асиметричний керамічний фільтр, такий як Ceraflow Microfilter, що продається Norton Company, Worcester Mass. Ліпосоми ETC-588 (патентований продукт Esperion Therapeutics, що у наш час проходить клінічні випробування) виробляють шляхом екструзії. Сучасний спосіб включає гідратування 1-пальмітоїл-2-олеїлфосфатидилхоліну (POPC) фізіологічним розчином з фосфатним буфером і пропускання його через мембранні фільтри до досягнення середнього діаметра приблизно від 100 до 140нм, і, більш переважно, до досягнення середнього діаметра приблизно від 110 до 120нм. Можна здійснювати одноразове або численні проходження через мембранні фільтри. В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу здійснюють 2-10 проходжень, переважно, 2-5 проходжень. Крім того, фільтрувальні мембрани можуть бути одного і того ж розміру або різних розмірів (тобто, може мати місце градієнт мембран). Одержаний продукт називається ETC-588. Приклади виготовлення ліпосом конкретних розмірів шляхом екструзії описані у попередній [патентній заявці США №60/326 032, зареєстрованій 28 вересня 2001р., яка цілком включена у даний документ як посилання].

Інші способи одержання ліпосом з таким же середнім діаметром включають гомогенізацію або мікрофлюїдизацію, однак, розподіл частинок при цьому більший. Див. Фігуру 1А у порівнянні з фігурою 1В. При використанні сучасної технології біологічний ефект частинок, виготовлених гомогенізацією або мікрофлюїдизацією, відрізняється від ефекту частинок, виготовлених екструзією. Кінетика кліренсу є дещо більш швидкою, а площа під кривою вимірювань мобілізації холестерину трохи менше, що вказує на те, що дані частинки є менш ефективними у порівнянні з екструдованими ліпосомами, навіть коли тваринам вводять еквівалентну дозу на основі мг фосфоліпиду/кг.

Розмір ліпосомних везикул можна визначити методом розсіювання псевдоелектричного світла (QELS), як описано у [Bloomfield, ANN. REV. BIOPHYS. BIOENG., 10:421-450 (1981), цілком включеної у даний документ як посилання]. Середній діаметр ліпосом можна зменшити ультразвуковою обробкою сформованих ліпосом. Переривчасті цикли ультразвукової обробки можна чергувати з оцінкою QELS для керування ефективним синтезом ліпосом. Ліпосоми можуть складатися з різних ліпідів. Звичайно ліпосоми будуть виготовлятися з щонайменше одного фосфоліпиду, звичайно яєчного фосфатидилхоліну, яєчного фосфатидилгліцерину, дистеароїлфосфатидилхоліну або дистеароїлфосфатидилгліцерину. Багато варіантів здійснення даного винаходу будуть включати більше одного фосфоліпиду.

Інші фосфоліпіди, придатні для формування ліпосом, які можна використовувати у композиціях і способах, описаних у даному документі, включають, без обмеження, фосфатидилхолін, фосфатидилгліцерин, лецитин, бета, гамма-дипальмітоїл-альфа-лецитин, сфінгомієлін, фосфатидилсерин, фосфатидну кислоту, хлорид N2,3-ді(9-(Z)-октадеценілокси))-проп-1-іл-N,N,N-триметиламонію, фосфатидилетаноламін, лізолецитин, лізофосфатидилетаноламін, фосфатидилінозит, цефалін, кардіоліпін, цереброзиди, дицетилфосфат, діолеїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилгліцерин, діолеїлфосфатидилгліцерин, пальмітоїлолеїл-фосфатидилхолін, дистеароїлфосфатидилхолін, стеароїлпальмітоїлфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилетаноламін, дистеароїлфосфатидилетаноламін, димірітоїлфосфатидилсерин, діолеїлфосфатидилхолін, олеїлпальмітоїл-фосфатидилхолін, пальмітоїлолеїлфосфатидилхолін, ліпід, який знаходиться у рідкокристалічній фазі при 37°C, їх суміші і т.п. У переважному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми складаються з пальмітоїлолеїлфосфатидилхоліну. У ліпосомах композицій за даним винаходом можна також використовувати ліпіди, що не містять фосфор. Останні включають, наприклад, стеариламін, додециламін, ацетилпальмітат, амід жирних кислот і т.п. Додаткові ліпіди, придатні для використання у ліпосомах за даним винаходом, добре відомі фахівцям і згадуються у ряді добре відомих джерел, наприклад, [McCUTCHEON'S DETERGENTS AND EMULSIFIERS and McCUTCHEON'S FUNCTIONAL MATERIALS, Allured Publishing Co., Ridgewood, N.J., які повністю включені у даний документ як посилання].

Загалом, бажано, щоб ліпосоми склалися з ліпідів, які є рідкокристалічними при 37°C, часто, при 35°C і навіть при 32°C. Ліпосоми у рідкокристалічному стані звичайно приймають холестерин більш ефективно, ніж ліпосоми у гелеподібному стані. Оскільки пацієнти звичайно мають внутрішню температуру приблизно 37°C, ліпосоми, складені з ліпідів, які є рідкокристалічними при 37°C, звичайно знаходяться у рідкокристалічному стані під час лікування і, таким чином, оптимізують виведення холестерину з бляшок.

Переважно, ліпосоми, що використовуються у способах і композиціях, не містять холестерину.

2. Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть включати фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. У композиції за даним винаходом можна використовувати багато фармацевтично прийнятних носіїв. Звичайно як фармацевтично прийнятний носій можна використовувати фізіологічний розчин. Інші придатні носії включають, наприклад, воду, воду з буфером, 0,4% сольовий розчин, 0,3% гліцин і т.п., включаючи глікопротеїни для підвищення стабільності, такі як альбумін, ліпопротеїн, глобулін і т.п. Дані композиції можна стерилізувати звичайними, добре відомими способами стерилізації. Одержані водні розчини можуть бути упаковані для застосування або

профільтровані в асептичних умовах та ліофілізовані; ліофілізований препарат об'єднують зі стерильним водним розчином перед введенням. Композиції можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, необхідні для наближення до фізіологічних умов, такі як агенти, що коригують рН, і буферні агенти, агенти, що коригують тонічність, і т.п., наприклад, ацетат натрію, лактат натрію, хлорид натрію, фосфат натрію, хлорид калію, хлорид кальцію і т.п.

Концентрація ліпосом може варіювати. У конкретних варіантах здійснення даного винаходу концентрація ліпосом може варіювати приблизно від 20 мг/мл до 1000 мг/мл, переважно, від 50 до 300 мг/мл, більш переважно, від 50 до 200 мг/мл, і, найбільш переважно, від 100 до 200 мг/мл. В окремих переважних варіантах здійснення даного винаходу концентрація ліпосом може варіювати приблизно від 1 до 20 мг/мл, від 20 до 30 мг/мл, від 30 до 40 мг/мл, від 40 до 50 мг/мл, від 50 до 60 мг/мл, від 60 до 70 мг/мл, від 70 до 80 мг/мл, від 80 до 90 мг/мл, від 90 до 100 мг/мл, від 100 до 110 мг/мл, від 110 до 120 мг/мл, від 120 до 130 мг/мл, від 130 до 140 мг/мл, від 140 до 150 мг/мл, від 150 до 160 мг/мл, від 160 до 170 мг/мл, від 170 до 180 мг/мл, від 180 до 190 мг/мл або від 190 до 200 мг/мл. У деяких переважних варіантах здійснення даного винаходу концентрації будуть складати приблизно 50 мг/мл, 100 мг/мл, 150 мг/мл, 200 мг/мл, 250 мг/мл або 300 мг/мл. Фахівці можуть змінювати вказані концентрації для оптимізації лікування різними ліпосомними компонентами або конкретних пацієнтів. Наприклад, концентрацію можна підвищувати, щоб знизити навантаження рідиною, пов'язане з лікуванням. Це може бути особливо бажаним для пацієнтів, які мають пов'язану з атеросклерозом застійну серцеву недостатність або тяжку гіпертензію. Альтернативно, ліпосоми, складені з подразливих ліпідів, можна розбавляти для зменшення концентрацій, щоб зменшити запалення у місці введення.

Ліпосоми можуть бути, необов'язково, зв'язані з рядом білків і поліпептидів для підвищення швидкості перенесення холестерину або здатності ліпосом навантажуватися холестеринем. Особливо корисним є зв'язування аполіпопротеїнів з ліпосомами. Використовуваний у даному документі термін «зв'язаний з ліпосомами» або «зв'язування з ліпосомами» вказує, що сполука, яка розглядається, ковалентно або нековалентно зв'язана з поверхнею ліпосоми або міститься, повністю або частково, у внутрішній частині ліпосоми. Аполіпопротеїн A₁, аполіпопротеїн A_{II} і аполіпопротеїн E у звичайних випадках будуть найбільш корисними аполіпопротеїнами для зв'язування з ліпосомами. Вказані аполіпопротеїни стріють перенесенню холестерину і складних ефірів холестерину у печінку для метаболізму. Фосфатидилхолін-стеролацилтрансфераза також є придатною для метаболізування вільного холестерину у складні ефіри холестерину. Ліпосоми у фармацевтичних композиціях за даним винаходом можуть бути зв'язані з молекулами аполіпопротеїну A₁, аполіпопротеїну A_{II}, аполіпопротеїну E і фосфатидилхолін-стеролацилтрансферази, окремо або у будь-якій комбі-

нації та молярному співвідношенні. Додаткові білки або інші небілкові молекули також можуть бути придатними для зв'язування з ліпосомами для підвищення стабільності або навіпперіоду існування ліпосом і т.п. Останні включають, наприклад, холестерин, зв'язані з поліетиленгліколем фосфоліпіди і гангліозиди, стероли, алкілсульфати, бромід амонію, альбумін і т.п.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу фармацевтичні композиції для застосування за даним винаходом можна виготовляти звичайним способом, з використанням одного або більше фізіологічно прийнятних носіїв, включаючи наповнювачі і допоміжні речовини, які полегшують обробку активних сполук з одержанням препаратів, які можна використовувати фармацевтично. У конкретних варіантах здійснення даного винаходу вказані композиції включають стабілізатори і/або антиоксиданти. Належно виготовлена композиція залежить від вибраного шляху введення. Ліпосоми за даним винаходом можуть бути у ліофілізованих формах, рідких формах або порошкоподібних формах. В особливих варіантах здійснення ліпосоми за даним винаходом знаходяться у порошкоподібній формі, переважно, ліофілізованій формі, більш переважно, у замороженій формі, і, найбільш переважно, у рідкій формі.

Для особливих варіантів здійснення ліпосоми за даним винаходом можна виготовляти у вигляді водних розчинів для ін'єкцій, переважно, у фізіологічно сумісних буферах, таких як розчин Хенкса, розчин Рінгера або фізіологічний розчин. Для черезслизового введення у композиції використовують агенти, що сприяють проникненню, які підходять для проникнення через вибраний бар'єр. Вказані агенти, що сприяють проникненню, відомі фахівцям. У конкретних варіантах здійснення даного винаходу місцеві або черезшкірні композиції включають стабілізатори і/або антиоксиданти.

В інших варіантах здійснення даного винаходу сполуки можна вміщувати у композиції, які легко вводити перорально, шляхом комбінування ліпосом з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими фахівцям. Вказані носії роблять можливим виготовлення сполук за даним винаходом у вигляді таблеток, пілюль, драже, капсул, капсул, що виштовхують, виготовлених з желатину, м'яких або герметичних капсул, виготовлених з желатину і пластифікатора, рідин, гелів, сиропів, зависей, суспензій і т.п., для перорального введення пацієнту, який піддається лікуванню. Крім цього, можна додавати стабілізатори. Всі композиції для перорального введення повинні бути у дозуваннях, придатних для вказаного шляху введення.

В особливих варіантах здійснення даного винаходу, пов'язаних з трансбукальним введенням, композиції можуть мати форму крапель, таблеток або пастилок, виготовлених звичайними способами. Ліпосоми можна виготовляти у формі композицій для парентерального введення шляхом ін'єкцій, наприклад, шляхом болюсних ін'єкцій або безперервної інфузії, як описано вище. У декількох варіантах здійснення даного винаходу композиції можна вводити шляхом безперервної інфузії внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно.

Композиції для ін'єкцій можуть бути представлені у дозованих лікарських формах, наприклад, в ампулах або в упаковках для багаторазового використання, з додаванням консерванту. Композиції можуть бути у таких формах як суспензії, розчини або емульсії у масляних або водних носіях, і можуть містити допоміжні агенти, такі як агенти, що суспендують, стабілізують і/або диспергують.

Крім того, суспензії ліпосом можна виготовляти у вигляді придатних масляних суспензій для ін'єкцій. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, які підвищують в'язкість суспензії, такі як натрій-карбоксиметилцелюлоза, гліцерин, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензія може також містити відповідні стабілізатори або агенти, які підвищують розчинність ліпосом, що дозволяє виготовляти висококонцентровані розчини.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути у порошкоподібній або ліофілізованій формі для об'єднання або повторного об'єднання з придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед використанням. Сполуки також можна виготовляти у вигляді ректальних композицій, таких як супозиторії або утримувальні клізми, наприклад, які містять звичайні основи для супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

Крім композицій, описані вище ліпосоми також можна виготовляти у вигляді препарату депо. Вказані композиції тривалої дії можна вводити шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Так, наприклад, сполуки можна вміщувати у композиції з відповідними полімерами або гідрофобними матеріалами, або іонообмінними смолами, або помірно розчинними похідними.

Фармацевтичні композиції також можуть містити придатні тверді або гелеподібні носії або наповнювачі. Приклади вказаних носіїв або наповнювачів включають, без обмеження, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмаль, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

3. Способи профілактики, лікування або ведення визначених захворювань та інших станів організму з використанням ліпосом

Описані також способи профілактики, лікування або ведення ряду захворювань і станів організму, включаючи, без обмеження: артеріосклероз, включаючи атеросклероз, флебосклероз або будь-який венозний стан, при якому в інтимі або внутрішній оболонці вен утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал, гострі коронарні синдроми, стенокардію, включаючи стабільну стенокардію і нестабільну стенокардію, запалення або запальні захворювання, включаючи, без обмеження, запалення судин і запалення шкіри, застійну серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертензію, коронарні шлуночкові аритмії, надшлуночкові аритмії, захворювання периферичних судин, смертельний інфаркт міокарда, несмертельний інфаркт міокарда, ішемію, включаючи серцево-судинну ішемію, гібернацію міокарда, скороминущі порушення мозкового кровообігу, ішемію, не пов'язану з серцево-судинним захворюванням, включаючи ішемічно-

реперфузійне ушкодження, таке як ушкодження внаслідок операції на стегні, операції на коліні, трансплантація органів або черезшкірна внутрішньопросвітна ангіопластика (PTCA), коронарну реперфузію, рестеноз, періоперативні (PCI) ішемічні явища, знижену потребу у ревазуляризації, редуковану ділянку інфаркту, порушення зсілості крові, тромбоцитопенію, тромбоз глибоких вен, панкреатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), діабетичну нейропатію, ретинопатію, хворобливу діабетичну нейропатію, псоріаз, критичну ішемію кінцівок, кульгавість, імпотенцію, рак передміхурової залози, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію, гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, будь-який стенозичний стан, що веде до ішемічної патології, діабет, включаючи діабет типу I і типу II, іхтіоз, інсульт, чутливі тромбоцити, розрив чутливих тромбоцитів, хворобу Альцгеймера, виразки нижніх кінцівок, тяжку коронарну ішемію, лімфоми, катаракти, ендотеліальну дисфункцію, ксантоми, дисфункцію кінцевого органа, судинне захворювання, судинне захворювання, що є результатом паління і діабету, захворювання сонних і коронарних артерій, регрес і зморщування вже існуючих бляшок, комбінації хірургічних процедур, які приводять до ушкодження ендотелію, ендотеліальне ушкодження внаслідок хірургічних процедур, захворюваність, пов'язану з судинним захворюванням, укривання виразками у просвіті артерій, рестеноз у результаті балонної ангіопластики і симптоми-передвісники перерахованих вище станів.

Композиції і способи за даним винаходом можна використовувати для підвищення рівнів HDL, підвищення низьких рівнів HDL, зниження рівнів LDL, зниження високих рівнів LDL, тимчасового підвищення рівнів LDL, зниження рівнів тригліцеридів, підвищення або зниження рівня інших ліпідів, підвищення стабільності бляшок або зниження ймовірності розриву бляшок, підвищення або зниження вазодилатації, лікування або профілактики запалення, лікування або профілактики запальних захворювань або запальної відповіді, зміцнення або стабілізації гладкої мускулатури і судинної інтими, стимуляції відтоку позаклітинного холестерину для транспортування у печінку, модулювання імунних відповідей, мобілізації холестерину з атеросклеротичних бляшок і модифікації будь-якої мембрани, клітини, тканини, органу і позаклітинної ділянки і/або структури, в яких модифікації складу і/або функції були б сприятливими. Композиції і способи за даним винаходом також містять у собі місцеве застосування і загоєння ран.

Способи звичайно включають введення ліпосомної композиції ссавцеві, переважно, людині, яка має захворювання або стан; ліпосомна композиція включає ліпосоми, що мають середній діаметр більше 100нм, переважно, від 100нм до 250нм, переважно, від 100 до 140 нм, і, більш переважно, від 110 до 120нм. В особливих варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми, які вводять суб'єктам, мають середній діаметр від 100 до 110нм, від 110 до 120нм, від 120 до 130нм, від 130 до 140нм, від 140 до 150нм, від 150 до 160нм, від 160 до 170нм, від 170 до 180нм, від 180 до 190нм

або від 190 до 200нм. У більш переважному варіанті здійснення даного винаходу використовувані ліпосоми являють собою ETC-588 [патентований продукт Esperion Therapeutics, Inc.], що мають середній діаметр від 100 до 140нм, переважно, від 110 до 120нм, після виготовлення.

Дані способи є особливо придатними для лікування атеросклеротичних ушкоджень, а також перерахованих вище захворювань і станів організму, пов'язаних з ліпідними порушеннями. В одному особливому варіанті здійснення способи за даним винаходом можуть профілактично інгібувати або запобігати утворенню або експансії атеросклеротичних бляшок, зменшувати вміст холестерину в атеросклеротичних бляшках і/або зменшувати об'єм атеросклеротичних бляшок і, отже, ступінь будь-якої обструкції просвіту судини. Зменшення об'єму бляшок буде звичайно складати щонайменше 5%-30%, часто 50%, і, у деяких випадках, 75% або більше. Вміст холестерину звичайно буде зменшуватися щонайменше на 10%-30%, часто на 30-50%, і, у деяких випадках, на 75%-85% або більше. Холестерин може бути мобілізований з бляшок як прямим відтоком у ліпосоми, так і у ліпопротеїни, які згодом переносять холестерин у ліпосоми. У міру перенесення холестерину у ліпосоми з ліпопротеїнів, ліпопротеїни можуть знову одержувати холестерин з бляшок. Звичайно, коли холестерин одержаний з ліпопротеїнів, він переноситься з HDL.

Способи можна використовувати для лікування атеросклерозу, а також іншого захворювання і станів організму у ряду тварин та у ряді кровоносних судин. Звичайно твариною буде людина, хоча примати, які не є людиною, собаки, коти, гризуни, коні, корови і т.п. також можуть лікуватися способами за даним винаходом. Атеросклероз будь-якої кровоносної судини, такої як аорта, сонні артерії (загальна, внутрішня і зовнішня), коронарні артерії, брижові артерії, ниркові артерії, клубові артерії, підколінні артерії і т.п. можна лікувати способами за даним винаходом. Подібно до цього, флебосклероз або будь-який венозний стан, при якому в інтимі або внутрішній оболонці вен утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал, можна лікувати способами за даним винаходом. Люди, яких можна лікувати, включають дітей молодшого дошкільного і шкільного віку, підлітків, дорослих і літніх людей, яких раніше не лікували або яких раніше лікували з приводу захворювань, пов'язаних з холестерином. Способи за даним винаходом також включають лікування пацієнтів до, під час і після оперативних втручань, а також пацієнтів, які мають конкретні захворювання або стани організму, описані у даному документі, і/або інші захворювання і стани, не описані у даному документі. В особливих варіантах здійснення даного винаходу способи включають введення ліпосомних композицій, описаних у даному документі, пацієнтам, які страждають артеріосклерозом, включаючи атеросклероз, флебосклероз або будь-який венозний стан, при якому в інтимі або внутрішній оболонці вен утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал, гострі коронарні синдроми, стенокардію, включаючи

стабільну стенокардію і нестабільну стенокардію, запалення або запальні захворювання, включаючи, без обмеження, запалення судин і запалення шкіри, застійну серцеву недостатність, ішемічну хворобу серця (ІХС), гіпертензію, коронарні шлуночкові аритмії, надшлуночкові аритмії, захворювання периферичних судин, смертельний інфаркт міокарда, не смертельний інфаркт міокарда, ішемію, включаючи серцево-судинну ішемію, гібернацію міокарда, скороминущі порушення мозкового кровообігу, ішемію, не пов'язану з серцево-судинним захворюванням, включаючи ішемічно-реперфузійне ушкодження, таке як ушкодження внаслідок операції на стегні, операції на коліні, трансплантація органів або РТСА, коронарну реперфузію, рестеноз, періоперативні (PCI) ішемічні явища, знижену потребу у реваскуляризації, редуковану ділянку інфаркту, порушення зсілості крові, тромбоцитопенію, тромбоз глибоких вен, панкреатит, неалкогольний стеатогепатит (NASH), діабетичну нейропатію, ретинопатію, хворобливу діабетичну нейропатію, псоріаз, критичну ішемію кінцівок, кульгавість, імпотенцію, рак передміхурової залози, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію, гіпоальфаліпопротеїнемію, гіпертригліцеридемію, будь-який стенозичний стан, що веде до ішемічної патології, діабет, включаючи діабет типу I і типу II, іхтіоз, інсульт, чутливі тромбоцити, розрив чутливих тромбоцитів, хворобу Альцгеймера, виразки нижніх кінцівок, тяжку коронарну ішемію, лімфоми, катаракти, ендотеліальну дисфункцію, ксантоми, дисфункцію кінцевого органу, судинне захворювання, судинне захворювання, що є результатом паління і діабету, захворювання сонних і коронарних артерій, регрес і зморщування вже існуючих бляшок, комбінації хірургічних процедур, які приводять до ушкодження ендотелію, ендотеліальне ушкодження внаслідок хірургічних процедур, захворюваність, пов'язану з судинним захворюванням, укривання виразками у просвіті артерій, рестеноз у результаті балонної ангіопластики і симптоми-передвісники перерахованих вище станів.

Ліпосомні композиції за даним винаходом також можна вводити пацієнтам для підвищення рівнів HDL, підвищення низьких рівнів HDL, зниження рівнів LDL, зниження високих рівнів LDL, тимчасового підвищення рівнів LDL, зниження рівнів тригліцеридів, підвищення або зниження рівня інших ліпідів, підвищення стабільності бляшок або зниження ймовірності розриву бляшок, підвищення або зниження вазодилатації, лікування або профілактики запалення, лікування або профілактики запальних захворювань або запальної відповіді, зміцнення або стабілізації гладкої мускулатури і судинної інтими, стимуляції відтоку позаклітинного холестерину для транспортування у печінку, модулювання імунних відповідей, мобілізації холестерину з атеросклеротичних бляшок і модифікації будь-якої мембрани, клітини, тканини, органу і позаклітинної ділянки і/або структури, в яких модифікації складу і/або функції були б сприятливими. Композиції і способи за даним винаходом також містять у собі місцеве застосування і загоєння ран.

Способи за даним винаходом також є придатними для профілактичного лікування, особливо для попередження рецидиву або ускладнень у пацієнтів, які видужують після інвазивних процедур на судинах. Ділянки судин з ушкодженням ендотелієм піддаються підвищеному ризику утворення атеросклеротичних бляшок. Таким чином, інвазивні процедури на судинах, такі як коронарна ангіопластика, обхідне шунтування судин та інші процедури, що ушкоджують ендотеліальний шар судин, можна виконувати у поєднанні зі способами за даним винаходом. Оскільки інвазивні процедури ушкоджують ендотелій, ліпосоми діють шляхом видалення холестерину з ушкодженої ділянки та інгібують або запобігають утворенню або експансії бляшок під час загоєння ендотелію.

Гіперліпідемії також можна лікувати способами за даним винаходом. Введення ліпосом, окремо або зв'язаними з аполіпопротеїном AI і аполіпопротеїном AII, аполіпопротеїном E, індивідуумам, які мають гіпоальфаліпопротеїнемію природженого або набутого походження, спадкову комбіновану гіперліпідемію і спадкову гіперхолестеринемію, являє собою корисне лікування.

Ліпосоми, які вводять у способах за даним винаходом, будуть складені з ліпідів, як описано вище. Ліпіди будуть звичайно у рідкокристалічному стані при 37°C. Ліпіди також будуть звичайно включати один або більше фосфоліпідів, у деяких випадках, фосфатидилхолін або фосфатидилгліцерин, хоча ліпосоми можуть бути складені з багатьох інших ліпідів, приклади яких описані вище.

Ліпосоми можна вводити багатьма шляхами. Наприклад, композиції можна вводити перорально або парентерально. Звичайно композиції будуть вводити парентерально, переважно, внутрішньовенно, або введення може бути внутрішньом'язовим, підшкірним, інтраперитонеальним, інтраартеріальним, інтратекальним, через лімфатичні судини, інтраваскулярним. Введення може здійснюватися через постійний катетер або катетер, встановлений безпосередньо перед введенням, через інфузію у вену помпою, через інфузію у вену шприцом або через інфузію у вену нагнітаючим шприцом. В інших варіантах здійснення даного винаходу введення може бути сублінгвальним, трансбукальним, черезслизовим, місцевим, ректальним, вагінальним або черезшкірним. В особливому варіанті здійснення даного винаходу композиції за даним винаходом вводять місцево для профілактики або лікування запалення або як допоміжний засіб для загоєння ран. У переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми будуть вводити внутрішньовенно. Часто ліпосоми будуть вводити у велику центральну вену, таку як верхня порожниста вена або нижня порожниста вена, що дозволяє вводити висококонцентровані розчини у судини великого об'єму і кровотоку. Ліпосоми можна вводити інтраартеріально до, під час або після процедур на судинах, для доставки високої концентрації безпосередньо в уражену судину. Ліпосоми може також вводити хірург місцево, безпосередньо у судини, під час відкритого оперативного втручання. У деяких випадках ліпосоми можна вводити перорально або черезшкір-

ним шляхом. Ліпосоми можна також інкорпорувати у судинні стенти для тривалого вивільнення після їх встановлення. Це особливо ефективно для ангіопластичного лікування рестенозу ушкоджень у коронарних артеріях.

В особливих варіантах здійснення ліпосомні композиції за даним винаходом можна вводити внутрішньовенно, переважно, через інфузійний насос, зі швидкістю приблизно: 1-2мл/хв, 2-3мл/хв, 3-4мл/хв, 4-5 мл/хв, 5-6мл/хв, 6-7мл/хв, 7-8мл/хв, 8-9мл/хв, 9-10мл/хв, 10-11мл/хв, 11-12мл/хв, 12-13мл/хв, 13-14мл/хв, 14-15мл/хв, 15-16мл/хв, 16-17мл/хв, 17-18мл/хв, 18-19мл/хв, 19-20мл/хв, 20-30мл/хв, 30-40мл/хв, 40-50мл/хв, 50-60мл/хв, 60-70мл/хв, 70-80мл/хв, 80-90мл/хв або 90-100мл/хв; або з іншою, заздалегідь визначеною, швидкістю введення. В особливому переважному варіанті здійснення ліпосомні композиції за даним винаходом вводять внутрішньовенно через інфузійний насос, через шприцевий насос, IV краплинне внутрішньовенне вливання і/або швидке краплинне внутрішньовенне вливання зі швидкістю приблизно 10мл/хв. В іншому варіанті здійснення ліпосомні композиції за даним винаходом можна вводити за допомогою апарату для діалізу або аферезу.

В інших конкретних варіантах здійснення даного винаходу концентрація ліпосом для внутрішньовенної інфузії або іншої форми введення може складати приблизно: 1-10мг/мл, 10-20мг/мл, 20-30мг/мл, 30-40мг/мл, 40-50мг/мл, 50-60мг/мл, 60-70мг/мл, 70-80мг/мл, 80-90мг/мл, 90-100мг/мл, 100-110мг/мл, 110-120мг/мл, 120-130мг/мл, 130-140мг/мл, 140-150мг/мл, 150-160мг/мл, 160-170мг/мл, 170-180мг/мл, 180-190мг/мл, 190-200мг/мл, 200-210мг/мл, 210-220мг/мл, 220-230мг/мл, 230-240мг/мл, 240-250мг/мл, 250-260мг/мл, 260-270мг/мл, 270-280мг/мл, 280-290мг/мл, 290-300мг/мл, 300-310мг/мл, 310-320мг/мл, 320-330мг/мл, 330-340мг/мл, 340-350мг/мл, 350-360мг/мл, 360-370мг/мл, 370-380мг/мл, 380-390мг/мл або 390-400мг/мл; або інша, заздалегідь визначена концентрація. У переважному варіанті здійснення даного винаходу концентрація ліпосом для внутрішньовенної інфузії складає приблизно 200мг/мл.

Способи за даним винаходом включають введення ліпосомних композицій за даним винаходом у терапевтичних або профілактичних цілях тваринам, які мають будь-яке зі згаданих вище захворювань або станів організму або будь-яке інше захворювання або стан організму. Доза ліпосом може варіювати в залежності від клінічного стану і розміру суб'єкта або пацієнта, який одержує лікування. У конкретних варіантах здійснення даний винахід охоплює дози приблизно від 20мг/кг до приблизно 300мг/кг, від 50мг/кг до приблизно 200мг/кг, і/або дози, які переносяться хворими пацієнтами, є ефективними для лікування і не мають або зменшують несприятливі ефекти.

В особливих варіантах здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять пацієнтам одноразовою або розділеними дозами від 50мг/кг до 300мг/кг. В окремих переважних варіантах здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять пацієнтам одноразовою або розділеними дозами від 100мг/кг до

200мг/кг, і, більш переважно, від 150мг/кг до 200мг/кг. В інших окремих варіантах здійснення даного винаходу везикулові частинки вводять пацієнтам одноразовою або розділеними дозами від 110мг/кг до 120мг/кг, від 120мг/кг до 130мг/кг, від 130мг/кг до 140мг/кг, від 140мг/кг до 150мг/кг, від 150мг/кг до 160мг/кг, від 160мг/кг до 170мг/кг, від 170мг/кг до 180мг/кг, від 180мг/кг до 190мг/кг або від 190мг/кг до 200мг/кг. В інших варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми вводять пацієнтам у фіксованих дозових кількостях або 0-1г, 1-2г, 2-3г, 3-4г, 4-5г, 5-6г, 6-7г, 7-8г, 8-9г, 9-10г, 10-11г, 11-12г, 12-13г, 13-14г, 14-15г, 15-16г, 16-17г, 17-18г, 18-19г або 19-20г.

У конкретних варіантах здійснення даного винаходу вказані дозові кількості (або інші дозові кількості ліпосом) вводять одноразовою або розділеними дозами з одним або більше інтервалами, що складають один раз на день, через день, один раз на 3 дні, один раз на 4 дні, один раз на 5 днів, один раз на 6 днів, один раз на 7 днів, один раз на 8 днів, один раз на 9 днів, один раз на 10 днів, один раз на 11 днів, один раз на 12 днів, один раз на 13 днів, один раз на 14 днів, один раз на 2-3 тижні, один раз на 3-4 тижні, один раз на 4-5 тижнів, один раз на 5-6 тижнів, один раз на 6-7 тижнів, один раз на 7-8 тижнів, один раз на 2-3 місяці, один раз на 3-4 місяці, один раз на 4-5 місяців, один раз на 5-6 місяців, один раз на 6-7 місяців, один раз на 7-8 місяців, один раз на 8-9 місяців, один раз на 9-10 місяців, один раз на 10-11 місяців, один раз на 11-12 місяців, один раз на 1-2 роки, один раз на 2-3 роки, один раз на 3-4 роки, один раз на 4-5 років; або вводять інакше, із заздалегідь визначеними інтервалами часу протягом заздалегідь визначеного періоду лікування. В особливому переважному варіанті здійснення даного винаходу інтервал часу між дозовими кількостями під час курсу лікування складає один раз на тиждень.

Переважні періоди лікування для курсу терапії можуть здійснюватися від часу введення першої дози, приблизно через: 1 день, 2 дні, 3 дні, 4 дні, 5 днів, 6 днів, 7 днів, 1-2 тижні, 3-4 тижні, 4-5 тижнів, 5-6 тижнів, 6-7 тижнів, 7-8 тижнів, 2-3 місяці, 3-4 місяці, 4-5 місяців, 5-6 місяців, 6-7 місяців, 7-8 місяців, 8-9 місяців, 9-10 місяців, 10-11 місяців, 11-12 місяців, 1-2 роки, 2-3 роки, 3-4 роки і 4-5 років.

У визначених варіантах здійснення даного винаходу курс терапії може являти собою цикл або бути переривчастим, коли сполуки і композиції за даним винаходом вводять суб'єктам протягом обмеженого періоду часу або доти, доки несприятливі події або побічні ефекти не послужать основою для зменшення дози або припинення лікування на визначений період часу (період відпочинку). Зменшення дози, припинення лікування або тривалість періоду відпочинку можна визначити за розсудом лікуючого лікаря. Після вказаного періоду відпочинку або після зникнення вказаних несприятливих подій або інших побічних ефектів або за рішенням лікуючого лікаря лікування можна відновити, якщо це потрібно.

Переносність, безпечність і ефективність (включаючи, без обмеження, рівні холестерину,

печінкові ферменти, рівні у крові специфічних детермінант або маркерів і фізіологічні фактори) можна оцінювати до, під час або після курсу терапії і/або під час різних періодів протягом переривчастого або циклічного курсу терапії. У переважних варіантах здійснення даного винаходу фізіологічні фактори, судинні зміни, стабільність бляшок, стінки судин та інші маркери моніторують з використанням візуалізуючих методик, включаючи, без обмежень, наприклад, ядерно-магнітний резонанс (ЯМР), внутрішньосудинний ультразвук і методики оцінки кровотоку. Кров'яні маркери можна моніторувати з використанням аналізів крові, відомих фахівцям. Під час або після завершення вказаного моніторингу схему лікування можна відповідно модифікувати [включаючи зміни дозових кількостей, розміру або розподілу ліпосом, швидкостей введення, концентрації ліпосом, кількості доз, часу між інтервалами або тривалості періоду (періодів) лікування].

Крім цього, ліпосоми за даним винаходом вводять пацієнтам у комбінації з іншими лікарськими засобами, препаратами або агентами, що регулюють ліпідний обмін. Наприклад, ліпосоми за даним винаходом можна вводити одночасно з інгібіторами HMG-CoA редуктази, фібратами, секвестрантами жовчних кислот, нікотиною кислотою та іншими антигіперліпидемічними агентами, протидіабетичними агентами і/або агентами, що контролюють цукор крові, протизапальними агентами, антигіпертензивними агентами, антикоагулянтами, міметиками Apo-AI та агентами, що підвищують HDL, від Esperion Therapeutics Inc., іншими серцево-судинними агентами, відомими фахівцям, та їх комбінаціями.

В одному особливому варіанті здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять пацієнтам, які страждають діабетом, одночасно з іншими протидіабетичними агентами і/або агентами, що контролюють цукор крові. В інших особливих варіантах здійснення ліпосоми вводять для профілактики, лікування або ведення пацієнта, який страждає запаленням, запальним захворюванням, або для профілактики або зменшення запальної відповіді. В інших конкретних варіантах здійснення ліпосоми за даним винаходом наносять місцево на шкіру для лікування шкірного, підшкірного або локалізованого запалення, або як допоміжний засіб для загоснення рани. В іншому конкретному варіанті здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять для профілактики, ведення або лікування пацієнта, який страждає хворобою Альцгеймера. В іншому конкретному варіанті здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять для профілактики, ведення або лікування пацієнта, який страждає атеросклерозом, флебосклерозом або будь-яким станом, при якому в інтимі або внутрішній оболонці кровоносних судин утворюються бляшки, що містять холестерин або інший матеріал. В іншому конкретному варіанті здійснення ліпосоми за даним винаходом вводять для профілактики, ведення або лікування пацієнта, який страждає ішемією, включаючи ішемію, що не має серцево-судинного походження. В іншому конкретному варіанті здійснення ліпосоми за даним винаходом застосовують

для попереднього лікування пацієнтів до рекомендованого оперативного втручання, яке може індукувати ішемічно-реперфузійне ушкодження, таке як операції на стегні, операції на коліні, трансплантація органів, РТСА.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу період лікування для курсу терапії складає не більше 14 тижнів. В інших особливо переважних варіантах здійснення даного винаходу ліпосоми вводять у дозах від 5 до 200мг/кг з 4-7-денними інтервалами, всього 1-4, 1-8 або 1-14 доз на кожний курс терапії. В іншому особливому варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми вводять у дозах від 5 до 200мг/кг один раз на тиждень протягом приблизно 4-16 тижнів, переважно, протягом приблизно 10 тижнів (всього 10 курсів).

В одному конкретному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають середній діаметр 50-250нм \pm 50%, переважно, 100-140нм \pm 50%, більш переважно, 110-120нм \pm 50%, вводять пацієнту, який страждає атеросклерозом, окремо або у комбінації з іншими антисклеротичними агентами, у дозі 100мг/кг та зі швидкістю 10мл/хв або вище, кожні 7 днів, всього 10 доз.

В іншому конкретному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають середній діаметр 50-250нм \pm 50%, переважно, 100-140нм \pm 50%, більш переважно, 110-120нм \pm 50%, вводять пацієнту, який страждає атеросклерозом, окремо або у комбінації з іншими антисклеротичними агентами, у дозі 150мг/кг та зі швидкістю 10мл/хв або вище, кожні 7 днів, всього 12 доз.

В іншому конкретному варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають середній діаметр 50-250нм \pm 50%, переважно, 100-140нм \pm 50%, більш переважно, 110-120нм \pm 50%, вводять пацієнту, який страждає атеросклерозом, окремо або у комбінації з іншими антисклеротичними агентами, у дозі 200мг/кг та зі швидкістю 10мл/хв або вище, кожні 7 днів, всього 14 доз.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають середній діаметр 50-250нм \pm 50%, переважно, 100-140нм \pm 50%, більш переважно, 110-120нм \pm 50%, вводять пацієнту, який страждає стенокардитичною застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, гіпертензією або аритміями, окремо або у комбінації з іншими серцево-судинними агентами, у дозі 100мг/кг та зі швидкістю 10мл/хв або вище, кожні 7 днів, всього 10 доз.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають середній діаметр 50-250нм \pm 50%, переважно, 100-140нм \pm 50%, більш переважно, 110-120нм \pm 50%, вводять пацієнту, який страждає стенокардитичною застійною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, гіпертензією або аритміями, окремо або у комбінації з іншими серцево-судинними агентами, у дозі 150мг/кг та зі швидкістю 10мл/хв або вище, кожні 7 днів, всього 12 доз.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу ліпосоми у концентрації 50-200мг/мл, що мають

Схеми введення також включають болюсні введення або безперервне інфузійне лікування,

яке може включати використання ударної дози, за якою йде підтримуюча доза. У переважних варіантах здійснення даного винаходу дози будуть постійними протягом всього курсу лікування. В інших переважних варіантах здійснення даного винаходу дози будуть варіювати. В особливих варіантах здійснення даного винаходу ліпосомні композиції будуть вводити тільки один раз, а в іншому варіанті здійснення даного винаходу - серійно, множинними дозами, і в іншому варіанті здійснення даного винаходу - множинними дозами, не послідовно. Тривалість, схема лікування і режими введення можуть змінюватися способами, добре відомими фахівцям. Вимірювання у сироватці крові загального вільного холестерину, загального естерифікованого холестерину, холестерину HDL, холестерину LDL і холестерину VLDL можна використовувати для оцінки і модифікації дозових кількостей і схем введення під час проведення лікування. У міру мобілізації холестерину з бляшок, загальний сироватковий холестерин зростає. Бажано, щоб під час терапії загальний сироватковий холестерин і холестерин HDL підвищувалися, а естерифікований холестерин знижувався (або змінювався мінімально). Доза ліпосом для різних тварин звичайно буде наближатися до дозування для людини, визначеного з урахуванням маси тіла. Пацієнти, яких лікують вказаними композиціями і відповідно до вказаних способів, можуть бути будь-якого віку і можуть мати одне або більше захворювань або станів організму, перерахованих вище, і/або інших захворювань і станів.

Приклади

Наступні приклади пропонуються тільки для ілюстрації, але не для обмеження.

Приклад 1

Множинні дози ліпосом ETC-588 у пацієнтів з атеросклерозом

Проводили дослідження з використанням множинних доз, протягом якого оцінювали ефекти множинних доз ліпосом ETC-588 (дослідження ETC-588-003) у пацієнтів-людей з атеросклерозом. Ліпосоми ETC-588 (200мг/мл) вводили внутрішньовенною інфузією з використанням інфузійного насоса. ETC-588 у плазмі крові оцінювали як фосфоліпід (PL). Групи за дозами були наступними: плацебо (7 або 14 доз), 50мг/кг (14 доз), 100мг/кг (7 доз) або 200мг/кг (7 доз). Дози вводили з 4-

денними інтервалами (q4d) або 7-денними інтервалами (q7d). У дослідженні брали участь 42 пацієнти (чоловіки: 36, жінки: 6), у віці від 44 до 76 років (середній вік складав 63±7 років). Середня маса тіла пацієнтів складала 87,7кг±17,0кг, з розмахом від 52,4кг до 147,7кг. Середні вихідні рівні холестерину HDL у пацієнтів складали 36±4мг/дл, а середні вихідні рівні загального холестерину у пацієнтів складали 182±36мг/дл. Крім того, наступний процент складали пацієнти з серцево-судинним анамнезом серцево-судинного захворювання: ішемічна хвороба серця: 98%, захворювання периферичних артерій: 2%, обхідне шунтування коронарних артерій: 57%, стабільна стенокардія: 29% і нестабільна стенокардія: 19%.

Загальний і неестерифікований холестерин (UC) і PL визначали стандартними автоматизованими способами. Суб'єктів розділяли на експериментальні групи відповідно до схеми рандомізації. Безпечність і переносність, лабораторні дані, показники життєво важливих функцій і несприятливі явища підсумовували у кожний момент часу і для змін між станом до введення і після введення з використанням описової статистики. Фармакокінетичні і фармакодинамічні дані підсумовували з використанням описової статистики. З 46 пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 36 дійсно одержували лікарський засіб, хоча 2 пацієнти були виключені з дослідження до одержання всіх доз з причин, не пов'язаних з несприятливими подіями або побічними ефектами. Кількість пацієнтів, які повідомляли про які-небудь несприятливі події (НП), складала у сумі 26 (72%), а кількість пацієнтів, які повідомляли про тяжкі несприятливі події (ТНП), складала у сумі 5 (14%). Кількість пацієнтів, включених в аналіз безпечності, складала 36, у той час як 33 пацієнти були включені у фармакокінетичний і фармакодинамічний аналізи (з неповними фармакокінетичними даними відносно 3 пацієнтів). Також вивчали вплив ETC-588 на ендотеліальну функцію (судинну структуру), маркери запалення і ядерно-магнітний резонанс (ЯМР).

Результати наведені на Фігурах 2 і 3. Результати показують, що мобілізація холестерину спостерігалася при всіх дозах ETC-588, з різною ефективністю. Наступні несприятливі події і тяжкі несприятливі події зафіксовані у кожній групі:

Група дози

Категорія несприятливої події (НП)	Плацебо (n=6)	50мг/кг q7d (n=4)	50мг/кг q4d (n=4)	100мг/кг q7d (n=5)	100мг/кг q4d (n=5)	200мг/кг q7d (n=5)	200мг/кг q4d (n=7)
Будь-яка НП	4 (66,7%)	4 (100%)	2 (50,0%)	5 (100%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	6(85,7%)
Будь-яка ТНП	0	0	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)	1 (20,0%)	2 (28,6%)
Будь-яке припинене лікування	0	0	0	0	0	0	0

Несприятливі події, що найчастіше зустрічалися, у пацієнтів, у яких спостерігалася несприятлива подія щонайменше один раз, підсумовані нижче. Тяжкі несприятливі події (контрактура

шийки сечового міхура, біль у грудях, гіперглікемія або загострення діабету) були розцінені лікуючим лікарем як не пов'язані з введенням ETC-588:

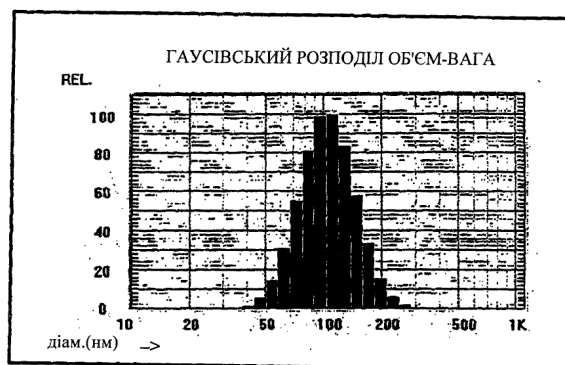
Несприятлива подія (загальна кількість випадків)	Плацебо N=6	50мг/кг N=8	100мг/кг N=10	200мг/кг N=12
Головний біль (23)	2	1	5	4
Запаморочення (6)	1	3	0	0
Втома (6)	0	0	2	3
Нудота (5)	0	2	0	1
Підвищення кров'яного тиску (4)	0	2	1	0
Біль у грудях (3)	0	1	1	0

Загалом, результати дослідження ETC-588-003 припускають, що ліпосоми ETC-588 мобілізують холестерин залежним від дози чином, і що дози 200мг/кг або менше звичайно є безпечними і добре переносяться. Крім того, як показано вище, семиденні інтервали між введеннями доз, як передбачається, є оптимальними у порівнянні з 4-денними інтервалами між введеннями доз для ліпосом ETC-588, оскільки 7-денні інтервали забезпечують оптимальний кліренс фосфоліпіду та неетерифікованого холестерину у сироватці. Крім цього, 7-денні інтервали дозування можуть бути оптимальними у порівнянні з 4-денними інтервалами, оскільки несприятливі події і тяжкі несприятливі події можуть бути зменшені або відвернуті.

Наприклад, як показано у таблицях вище, коли вводили 200мг/кг з інтервалами 7 днів, про-

цент будь-яких несприятливих подій складав 40%, а «будь-яких тяжких несприятливих» подій складав 20%. Навпаки, коли вводили 200мг/кг з інтервалами 4 дні, процент будь-яких несприятливих подій складав 85,7%, а «будь-яких тяжких несприятливих подій» складав 28,6%. Подібно до цього, коли вводили 100мг/кг з інтервалами 7 днів, процент «будь-яких тяжких несприятливих подій» складав 0%. Навпаки, коли вводили 100мг/кг з інтервалами 4 дні, процент «будь-яких тяжких несприятливих подій» складав 25%. Подібно до цього, коли вводили 50мг/кг з інтервалами 7 днів, процент «будь-яких тяжких несприятливих подій» складав 0%. Однак, коли вводили 50мг/кг з інтервалами 4 дні, процент «будь-яких тяжких несприятливих подій» складав 25%.

A



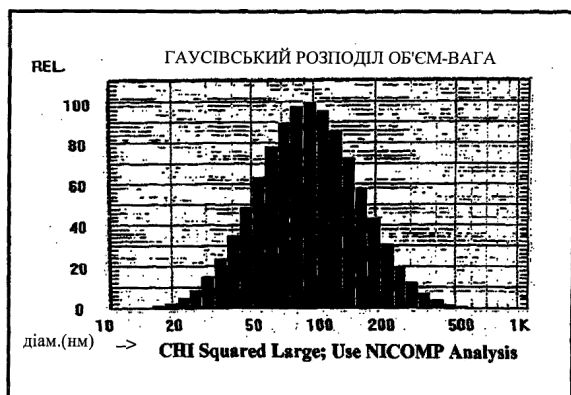
ТЕСТ.006

Середній діам.(nm) x коеф.варіанти = станд.відх.(nm)

110,1 0,332 36,542

Фиг. 1А

В

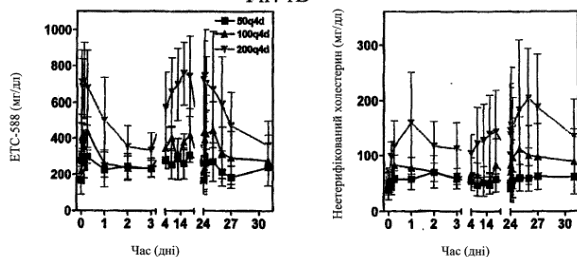


ТЕСТ.007

Середній діам.(нм) x коеф.варіанти = станд.відх.(нм)

110,8 0,580 64,254

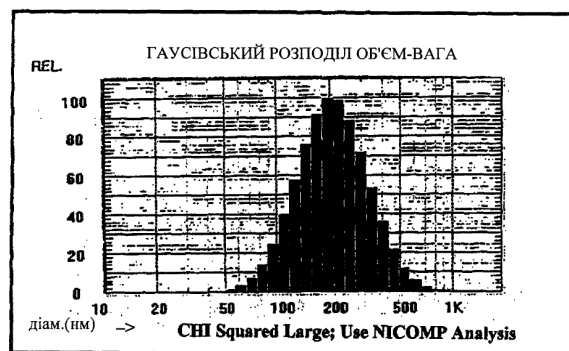
Фіг. 1В



Вихідні величини фосфоліпідів не відмінялися з рівнів ETC-588. Величини, показані від 4 до 20 дня, являють собою дані, зібрані через 1 год. після введення дози.

ETC-588-003: Дози вводили кожні 4 дні

Фіг. 2

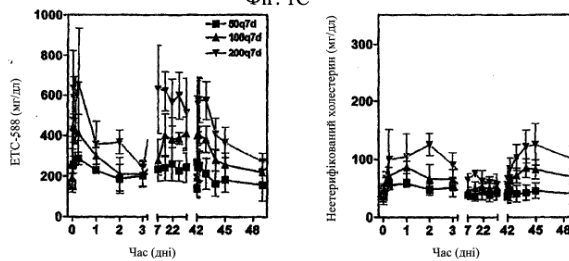


ТЕСТ.11

Середній діам.(нм) x коеф.варіанти = станд.відх.(нм)

229,7 0,464 106,587

Фіг. 1С



Величини, показані від 7 до 35 дня, являють собою дані, зібрані через 1 год. після введення дози. Частота введення доз один раз на сім днів є оптимальною для кліренсу між дозами.

ETC-588-003: Дози вводили кожні 7 днів

Фіг. 3