

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201491583 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2015.05.29

(22) Дата подачи заявки
2013.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 9/127* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ВЕЗИКУЛЯРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ ИЛИ СНИЖЕННОЙ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВА

(31) 1206486.1

(32) 2012.04.12

(33) GB

(86) PCT/EP2013/057742

(87) WO 2013/153221 2013.10.17

(71) Заявитель:

СЕКВЕССОМ ТЕКНОЛОДЖИ
ХОЛДИНГС ЛИМИТЕД (MT)

(72) Изобретатель:

Гаррэвэй Ричард Вольф, Эрл Майкл,
Юрдакул Сарухан, Баверсток
Николас (GB)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к везикулярным композициям для применения для лечения боли и/или пониженной подвижности, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры. Настоящее изобретение также относится к способу лечения боли, такой как боль в суставах или тендинит, включающему местное введение везикулярной композиции согласно изобретению.

A1

201491583

201491583

A1

ВЕЗИКУЛЯРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ ИЛИ СНИЖЕННОЙ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВА

Настоящее изобретение относится к везикулярным композициям для применения для лечения боли и/или пониженной подвижности, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности и/или набуханием коллагеновой структуры. Настоящее изобретение также относится к способу лечения боли, такой как боль в суставах, или тендинита, включающему местное введение везикулярной композиции согласно изобретению.

В здоровых суставах (таких как колено) кости не соединены непосредственно, а связаны с помощью соединительной ткани, которая образует капсулу вокруг концов костей. Слой хряща (который содержит коллаген в качестве основной ткани, а также протеогликаны и эластины) покрывает концы костей в суставе. Область между костями в капсуле заполнена синовиальной жидкостью. Поверхность хрящевого слоя, присутствующего на конце каждой кости, покрыта слоем фосфолипидов, которые закреплены в хрящевой структуре. Гидрофильная головная часть каждой молекулы ориентирована к синовиальной жидкости, и каждая из таких головных частей является высоко гидратированной, что делает возможным свободное движение сустава без боли или дискомфорта. Когда количество фосфолипидов на хрящевой поверхности уменьшается, в здоровом суставе их количество восполняется с помощью фосфолипидов, присутствующих в синовиальной жидкости. Суставной хрящ, а также другое коллагеновое вещество, такое как связки и сухожилия, состоят из матрикса структурных молекул и клеточного вещества. Одна интергальная структурная молекула представляет собой протеогликан, который высоко гидратирован вследствие того, что молекула высоко сульфатирована. Гидроскопичная природа данных структурных субъединиц придает хрящу и другим коллагеновым веществам высокую прочность при растяжении.

В поврежденном суставе, например, вследствие остеоартрита, перегрузки, избыточного веса и т.д., происходит воспаление. Одним фактором воспалительного каскада является повышение уровня фосфолипаз. Данные ферменты разрушают фосфолипиды на хрящевой поверхности и в синовиальной жидкости, приводя к расщеплению липидов и, таким образом, разрушению защитного слоя между слоями хряща. Данная потеря защиты приводит к дальнейшему прогрессирующему повреждению хряща путем эрозии и истирания, что приводит к боли и/или пониженной подвижности сустава. При остеоартрите (ОА), например, молекулы протеогликана (ключевой фактор структурной целостности) распадаются и становятся фрагментированными. Данный

распад снижает влагоёмкость и, вследствие этого, содержание влаги в коллагеновых компонентах сустава, разрыхляя, таким образом, структурный каркас. Посредством данного механизма структурная целостность разных суставных структур, включая суставной хрящ, сухожилия, суставные мембраны и т.д., нарушается, вызывая разные симптомы ОА, включая боль, потерю подвижности и набухание. Разрушение суставов вызывает боль через высвобождение медиаторов боли из разрушенных клеток. Потеря структурной целостности способствует дальнейшему клеточному разрушению и, на макроуровне, разрушению сустава, при этом оба эти фактора усиливают высвобождение медиаторов боли.

В настоящее время любая боль регулируется с помощью болеутоляющих средств и/или противовоспалительных лекарственных средств. В качестве альтернативы, можно регулярно вводить гиалуроновую кислоту, которая представляет собой полимер, путем инъекции в синовиальную капсулу для обеспечения повышенной временной смазки сосуда. Однако данная процедура сама по себе является болезненной, включая введение непосредственно в сустав полимера инъекционным путем с использованием ширококанальной иглы. Данную процедуру нужно повторять один раз в месяц или вплоть до трех раз в месяц, и ее может проводить только квалифицированный врач-терапевт или другой медицинский работник. Очевидно, что это отнюдь не идеально в отношении управления суставной болью на долгосрочной основе.

Боль в суставе и/или пониженная подвижность могут также быть обусловлены потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием вследствие разрушения или недостатка белка под названием лубрицин - протеогликана, который, как считают, помогает свободному движению суставов, который обнаружен в синовиальной жидкости. Везикулярная композиция, применяемая согласно изобретению, может обеспечивать смазку и, таким образом, облегчение боли, когда лубрицин израсходован. Композиция согласно изобретению может обеспечивать повышение подвижности суставов.

Синдром запястного канала может быть вызван воспалением в запястье, вызывающим повышение давления вокруг нервов. Настоящее изобретение может обеспечить смазку вокруг сухожилий и связок запястья, делая возможным ослабление воспаления и снижение давления на нервы, и, таким образом, уменьшая боль и повышая подвижность.

Также известно, что специальные липосомы могут обеспечивать смазывающую пленку для ослабления эффектов воспалительного повреждения (Sivan, S. *et al* (2010) Longmuir, 26(2), 1107-1116). Однако для данных липосом могла бы требоваться внутрисуставная инъекция для доставки липосом к месту повреждения. По всей

вероятности, это была бы ежемесячная процедура. Процедура представляет собой процедуру, описанную выше, и поэтому является как неудобной, так и болезненной для пациента. Чтобы быть эффективными, липосомы также должны быть высоко гидратированными, с высокой сжимаемостью и очень стабильными. Везикулы, не обладающие каким-либо одним из данных свойств, не будут обеспечивать подходящую смазку для преодоления недостатка природной смазки в воспаленном суставе.

Поэтому согласно настоящему изобретению предложена везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения для лечения боли и/или сниженной подвижности, связанной с потерей смазки, а также с потерей структурной целостности и/или набуханием коллагеновой структуры, у животного, путем местного применения везикулярной композиции на коже, окружающей коллагеновую структуру. Коллагеновая структура может представлять собой хрящ в суставном сочленении, или она может представлять собой сухожилие или связку.

Везикулярная композиция для применения согласно изобретению может быть полезной при предупреждении или лечении ограничения подвижности сустава или «застывания» сустава (то есть неподвижности сустава), связанных с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры, у животного.

Специалисту следует принимать во внимание, что боль, обусловленную потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием, можно лечить независимо от пониженной подвижности, обусловленной потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием. Настоящее изобретение относится к лечению боли, пониженной подвижности или сочетания боли и пониженной подвижности. Облегчение боли может приводить к повышенной подвижности и наоборот. Потеря смазки и/или структурной целостности, и/или набухание могут приводить к потере подвижности, но к незначительной боли и наоборот. Таким образом, настоящее изобретение является полезным для лечения боли и/или пониженной подвижности.

Везикулярная композиция для применения согласно изобретению может лечить боль и/или пониженную подвижность, обусловленную потерей смазки или обусловленную потерей структурной целостности, или сочетанием потери смазки и структурной целостности. Другими словами, боль и/или пониженную подвижность можно лечить путем борьбы с потерей смазки или путем борьбы с потерей структурной целостности с помощью применения везикулярной композиции.

Потеря смазки и/или структурной целостности, и/или набухание может быть обусловлено разрушением фосфолипидов на поверхности хряща в суставном сочленении

или обусловлено обеднением синовиальной жидкости фосфолипидами в суставном сочленении.

В случае сухожилия и связок потеря смазки и/или структурной целостности, и/или набухание могут быть обусловлены израсходованием фосфолипидов между сухожилием
5 или связкой и поверхностью, над которой она движется.

Согласно настоящему изобретению боль и/или пониженную подвижность лечат путем изменения вязкости.

Согласно настоящему изобретению предложена везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения для лечения
10 суставной боли и/или пониженной подвижности. Суставная боль и/или пониженная подвижность могут быть связаны со снижением уровня фосфолипидов в синовиальной жидкости и/или с остеоартритом или ревматоидным артритом. Сустав может представлять собой колено, ребро, плечо, локоть, запястье, лодыжку, руку, палец руки, палец ноги, ступню или другую точку сочленения, например, между позвонками и межпозвоночными
15 дисками.

Согласно изобретению также предложена везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения для лечения тендинита или для лечения синдрома запястного канала.

Животное, подлежащее лечению, может представлять собой человека, домашнее
20 животное или сельскохозяйственное животное. Существуют неподтвержденные данные о том, что артрит у кошек и собак можно успешно лечить согласно изобретению.

Когда животное, подлежащее лечению, представляет собой человека, изобретение может быть полезным для пациентов возраста 45-85 лет, 50-80 лет, 55-75 лет или 60-65 лет. Пациент, являющийся человеком, может быть мужчиной или женщиной.

Согласно второму аспекту предложен способ лечения боли и/или пониженной
25 подвижности, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры, включающий местное применение везикулярной композиции, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, на коже, окружающей коллагеновую структуру.

Согласно изобретению также предложен способ лечения остеоартрита, синдрома
30 запястного канала или тендинита, включающий местное применение везикулярной композиции, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, на коже, окружающей коллагеновую структуру.

Все признаки первого аспекта применимы ко второму и третьему аспектам
35 изобретения с учетом внесения соответствующих поправок.

В патенте США № 6165500 описан препарат для применения агентов, которые снабжены мембраноподобными структурами, состоящими из одного или нескольких слоев амфифильных молекул или вещества амфифильного носителя, в частности для транспортировки агента в или через природные барьеры, такие как кожа и сходные материалы. Данные композиции TransferosomesTM состоят из одного или нескольких компонентов, чаще всего смеси основных веществ, одного или нескольких поверхностно-активных веществ и агентов.

В публикации патентной заявки США № 2004/0071767 описаны композиции нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) на основе сложных агрегатов с по меньшей мере тремя амфифатическими компонентами, суспендированными в фармацевтически приемлемой среде.

В публикации патентной заявки США № 2004/0105881 описаны агрегаты с увеличенной поверхностью, суспендируемые в подходящей жидкой среде и содержащие по меньшей мере три амфифата (амфифатических компонента), способные улучшать транспорт активных веществ через полупроницаемые барьеры, такие как кожа, особенно для применения неинвазивных лекарственных средств *in vitro* посредством проникновения через барьер с помощью таких агрегатов. В WO 2010/140061 описано применение «пустых» везикулярных композиций для лечения острой тканевой боли. В WO 2011/022707 описано применение тех же «пустых» везикул для лечения расстройств, связанных с дефицитом жирных кислот, и в том числе расстройств, связанных с воспалением.

Ни в одном из данных документов не описано и не предложено применение везикулярных композиций для лечения боли и/или пониженной подвижности, вызванной потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры.

Упоминание любой ссылки в данном разделе заявки не является допущением того, что ссылка относится к предшествующему уровню техники по отношению к заявке. Упомянутые выше публикации полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к везикулярной композиции, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения для лечения боли и/или пониженной подвижности, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры. Везикулярные композиции описаны в WO2011/022707 и WO 2010/140061 и по всему объему данной заявки. Композиция может

представлять собой крем, лосьон, мазь, гель, раствор, спрей, лак или пленкообразующий раствор.

Везикулярная композиция не обязательно должна содержать какой-либо известный фармацевтически активный ингредиент. Композиция может не содержать какого-либо известного фармацевтически активного ингредиента, известного в качестве подходящего для предупреждения или лечения боли, сниженной подвижности или воспаления.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения боли и/или пониженной подвижности, обусловленной потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры, включающий местное введение композиции согласно изобретению в кожу, окружающую коллагеновую структуру, нуждающемуся в этом пациенту.

Изобретение включает везикулярные композиции, содержащие один или более фосфолипидов и одно или более поверхностно-активных веществ, которые являются эффективными для доставки жирных кислот и/или фосфолипидов при лечении боли и/или пониженной подвижности, вызванной потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры. Данные везикулярные композиции подходят для местного введения.

Композиции согласно изобретению предпочтительно получают в отсутствие какого-либо фармацевтически активного агента, то есть какого-либо нелипидного, фармацевтически активного агента, не являющегося поверхностно-активным веществом. Однако может быть возможным включение активного агента в структурную стенку или просвет везикул композиции. Такие агенты могут включать обезболивающее средство, противовоспалительное средство, стероид или терапевтические белки.

Фармацевтически активный агент в настоящей заявке определен, как агент, который обладает фармакологической, метаболической или иммунологической активностью.

Несмотря на отсутствие признанного фармацевтически активного агента, везикулы обеспечивают достижение терапевтического эффекта, а именно лечения боли и/или пониженной подвижности, вызванной с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием коллагеновой структуры. Не будучи связанными какой-либо теорией, заявитель полагает, что везикулярные компоненты сами по себе ответственны за данный эффект.

Везикулярная композиция для применения в изобретении может состоять по существу из одного или более фосфолипидов и одного или более поверхностно-активных веществ, и фармацевтически приемлемого носителя. Везикулярная композиция для

применения согласно изобретению может возможно содержать один или более из следующих ингредиентов: сорастворители, хелатирующие агенты, буферы, антиоксиданты, консерванты, бактерицидные вещества, смягчители, увлажнители, смазывающие вещества и загустители.

5 Не желая быть связанными теорией, полагают, что везикулярная композиция согласно изобретению может быть способна осуществлять свою функцию за счет уникальных свойств многослойных везикул, двухслойных везикул, мицелл или агрегатов, состоящих из поверхностно-активного вещества и липида («везикулы»), такого как фосфатидилхолин сои. Уникальность везикул заключается во включении в композицию
10 конкретного количества поверхностно-активного вещества, которое изменяет фосфолипидную мембрану до такой степени, что полученные везикулы находятся в постоянно жидком кристаллическом состоянии и, так как поверхностно-активное вещество также придает мембране стабильность, везикулы являются сверхгидратированными, деформируемыми и стабильными (имеют пониженную
15 жесткость без разрыва). Поверхностно-активное вещество может являться неионогенным.

Везикулярная композиция содержит везикулы, суспендированные в водном буфере, который применяется местно. Везикулы являются высоко гидрофильными, и данное свойство, вместе с их крайне высокой способностью к деформации, является ключевым для их способности к транспортировке через кожу и в ткань для смазки
20 коллагеновых структур. Когда композицию согласно изобретению применяют на коже и дают возможность высохнуть, регидрирующая движущая сила везикул, вместе с их способностью к деформации, является причиной движения везикул к областям с более высоким содержанием влаги на кожном барьере проницаемости и под ним. Это управляет их движением через поры кожи и внутриклеточные промежутки. Определенное
25 отношение липида к поверхностно-активному веществу облегчает трансдермальную доставку везикул.

Сразу после прохождения через кожу везикулы согласно изобретению (иногда называемые «деформасомы») в итоге находятся в виде интактных везикул. Эффективного клиренса везикул через кровеносные микрососуды кожи (капилляры) не происходит
30 вследствие их относительно большого размера, но гипотетически они транспортируются с интерстициальной жидкостью в другие и/или более глубокие ткани, расположенные ниже места кожного применения. Ряд клинических исследований, проведенных с везикулами согласно изобретению, мечеными маркерной молекулой (тербинафин), показал, что везикулы не входили в сосудистое русло, так как после местного применения наблюдали
35 высокие концентрации маркерной молекулы локально с минимальной системной

абсорбцией (на пределе или ниже предела обнаружения). Благодаря высоко деформируемой природе везикул, они способны проникать в ткань из кожи вплоть до синовиальной капсулы или других коллагенсодержащих структур. Здесь везикулы деформируются в уплощенную структуру, подобную ламеллярной, с ориентированием

5 высокогидрофильных и гидратированных головных групп фосфолипидов к поверхности коллагеновой структуры, независимо от того, находится ли она в суставе в форме хряща или сухожилия, или связки, на поверхности костей или в их пределах (как в случае синдрома запястного канала).

Кроме того, не желая быть связанными теорией, полагают, что с потерей смазки

10 и/или структурной целостности можно бороться путем замещения потерянных мембранных компонентов. Везикулы согласно изобретению могут быть способны восстанавливать синовиальные или защитные мембраны вокруг коллагеновой структуры (такой как хрящ или сухожилия/связки соответственно) путем обеспечения структурной опоры для предотвращения дальнейшей потери смазки, структурных или защитных

15 суставных компонентов или факторов, ассоциированных с сухожилием/связкой.

Везикулы везикулярной композиции для применения в изобретении высоко гидратированы и способны проникать в пористые коллагеновые структуры суставов. Заняв экстраклеточный матрикс, везикулы могут обеспечивать гидратацию и поддержку коллагенового вещества, таким образом восстанавливая целостность сустава, потерянную

20 вследствие, например, ОА.

Восстановление структурной целостности хряща и других коллагеновых суставных структур может ослаблять симптомы, такие как боль, во время восстановления целостности граничных структур, таких как синовиальная мембрана, может снижать эффузию и, как следствие, набухание сустава.

Кроме того, везикулы согласно изобретению могут проникать в коллагеновый матрикс (например, хрящевая шапочка длинной трубчатой кости) с обеспечением нанокаркаса или наноопоры для такой коллагеновой структуры, которая потеряла свою структурную целостность.

Согласно одному варианту реализации изобретения предложена

30 фармацевтическая упаковка или набор, содержащий один или более контейнеров, наполненных композицией согласно изобретению, и инструкции для введения композиции пациенту или субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения боли и/или пониженной подвижности, связанной с отсутствием смазки. Согласно разным вариантам реализации контейнер содержит композицию, приготовленную в виде суспензии,

35 эмульсии, геля, крема, лосьона, спрея, пленеообразующего раствора или лака. Согласно

изобретению предложены упаковки или наборы, которые можно применять в любом из вышеописанных способов или применений.

Согласно одному варианту реализации изобретение включает способ лечения боли и/или пониженной подвижности, связанной с отсутствием смазки коллагеновых структур, в котором везикулярные композиции согласно изобретению вводят местно на протяжении периода, продолжительностью одна или более недель, например, в течение по меньшей мере пяти недель, шести недель, семи недель, восьми недель, девяти недель, десяти недель, одиннадцати недель или двенадцати недель, шестнадцать недель, двадцати четырех недель, четырех месяцев, шести месяцев, восьми месяцев, десяти месяцев, одного года, двух или более лет, или неопределенно. Композицию можно вводить один, два, три раза в день или более. Альтернативно, композицию можно вводить через день, два или три раза в неделю, один раз в неделю или реже, по мере необходимости.

Согласно одному варианту реализации пациенту вводят дозу композиции согласно изобретению от 0,1 до 10 грамм. Доза может составлять от 1 до 10 грамм или от 1 до 5 грамм, или примерно 1 грамм, 2 грамма, 3 грамма, 4 грамма, 5 грамм, 6 грамм, 7 грамм, 8 грамм, 9 грамм или 10 грамм. Согласно некоторым вариантам реализации доза оценивается как общая масса деформасомы. Согласно некоторым вариантам реализации доза оценивается как общая масса липида(дов) и поверхностно-активного(ных) вещества(в) в деформасоме. Дозу можно вводить один или два раза в день для лечения боли, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности, и/или набуханием. Дозу можно вводить один раз, дважды, три, четыре, пять, шесть или семь раз в неделю согласно изобретению. Дозу можно вводить каждые сутки, через сутки, или два-три раза в неделю согласно изобретению.

Композицию применяют местно на коже, окружающей коллагеновую структуру, где пациент чувствует боль. Например, в том случае, когда боль представляет собой суставную боль, и пониженная подвижность представляет собой скованность в суставе, кожа окружает коленный сустав, запястье, плечо, лодыжку, ребро, локоть или спину. Альтернативно, композицию можно применять на коже голени, бедра, ниже или выше плеча, спины и т.д. в случае боли, обусловленной тендинитом. Композицию можно применять на любой внешней поверхности кожи.

Согласно некоторым вариантам реализации липид в фармацевтической композиции представляет собой фосфолипид. Согласно некоторым вариантам реализации второй липид представляет собой лизофосфолипид. Согласно некоторым вариантам реализации поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество.

Согласно некоторым вариантам реализации композиции согласно изобретению образуют везикулы или другие агрегаты с увеличенной поверхностью (ESA), где везикулярные препараты имеют улучшенную проникающую способность через полупроницаемые барьеры, такие как кожа. Способность к адаптации и способность к деформации везикул позволяет везикулам проникать под кожу, к мышце и самому суставу, однако, размер везикулы мешает проникновению в сосудистое русло и, в результате, мешает системной доставке. Не ограничиваясь каким-либо механизмом действия, полагают, что композиции согласно изобретению способны образовывать везикулы, отличающиеся своей способностью к деформации и/или способностью к адаптации. Способность к адаптации или деформации везикул может определяться способностью везикул проходить барьер через поры, характеризующиеся диаметром пор, который меньше, чем средний диаметр везикулы перед прохождением. Диаметр пор может быть по меньшей мере на 50% меньше, чем средний диаметр везикулы.

В целом, номенклатура, используемая в настоящей заявке, и лабораторные методики по органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящей заявке, являются хорошо известными и широко применяемыми в данной области техники. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящей заявке, обычно имеют такое же значение, которое обычно понятно обычному специалисту в области техники, к которой принадлежит данное изобретение.

Настоящее изобретение можно применять на любом животном, которое страдает от боли или пониженной подвижности, вызванной отсутствием смазки коллагеновой структуры. Например, настоящее изобретение является полезным для лечения людей или домашнего животного (например, кошки, собаки или лошади) или сельскохозяйственного животного.

Фраза «достаточное количество», «количество, эффективное для» или «количество, достаточное для» достижения определенного результата, в том виде, как она используются в настоящей заявке, относится к количеству композиции согласно изобретению, которое является эффективным для получения желаемого эффекта, который возможно представляет собой терапевтический эффект (то есть, путем введения терапевтически эффективного количества). Иначе говоря, «терапевтически эффективное» количество представляет собой количество, которое обеспечивает некоторое облегчение, смягчение и/или ослабление по меньшей мере одного клинического симптома. Клинические симптомы, связанные с расстройством, которое можно лечить способами согласно изобретению, хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме

того, специалисты в данной области техники оценят, что терапевтические эффекты не обязательно должны быть абсолютными или излечивающими - достаточно обеспечения какой-либо пользы для субъекта. Например, «достаточное количество» или «количество, достаточное для» может представлять собой количество, которое является эффективным для лечения симптомов боли, связанной с отсутствием смазки коллагеновой структуры.

Термин «пониженная подвижность», в том виде, как он используется в настоящей заявке, относится к пониженной подвижности сустава, по сравнению со здоровым суставом, когда коллагеновая структура находится в суставном сочленении. Это может также называться «скованностью в суставе». Изобретение позволяет улучшать подвижность и скованность так, чтобы суставу, находящемуся под действием потери смазки и/или структурной целостности, и/или набухания, было легче двигаться при введении везикулярной композиции. Таким образом, физическая функция сустава улучшается. Везикулярная композиция для применения согласно изобретению может препятствовать ограничению подвижности сустава или охлаждению сустава, которое может происходить, если пониженную подвижность оставлять без лечения. Фраза «ограничение подвижности сустава» или «охлаждение сустава», в том виде, как она используется в настоящей заявке, означает неспособность рассматриваемого сустава двигаться или сгибаться. Когда коллагеновая структура представляет собой сухожилие или связку, пониженная подвижность может быть также обусловлена болью или дискомфортом, связанным с тендинитом, или со связкой, когда боль не является локализованной или связанной с конкретным суставом.

Фраза «боль или пониженная подвижность, обусловленная потерей смазки», в том виде, как она используется в настоящей заявке, означает, что боль или пониженная подвижность связана с трением в пределах сустава, обусловленным деградацией хряща сустава, или трением, вызванным деградацией коллагена или защитных элементов/мембран сухожилия или связки.

Термин «структурная целостность», в том виде, как он используется в настоящей заявке, означает целостность суставного хряща или синовиальных мембран, или мембран, окружающих сухожилия или связки. Фраза «потеря структурной целостности» используется в настоящей заявке для обозначения того, что коллагеновая структура, к которой относится данный термин, была нарушена, например, в результате потери или деградации одного или более структурных белков (таких как протеогликан) или потери или деградации одного или более компонентов мембран (таких как фосфолипиды). В отношении суставов, потеря целостности может быть связана с разрушением хряща, начинающимся с распада и высвобождения протеогликана, приводящим к разрушению

коллагена II типа и полной или частичной потере хрящевого матрикса. Вследствие медленного роста хряща, деградация обычно происходит с большей скоростью, приводя к абсолютному сокращению хрящевых структур в поврежденных суставах. Поэтому, везикулярная композиция для применения согласно настоящему изобретению позволяет естественному процессу выздоровления организма «идти быстрее» в результате обеспечения опоры хрящевому матриксу, предотвращая дальнейшую деградацию.

Термин «набухание», в том виде, как он используется в контексте изобретения, относится к набуханию в результате эффузии (жидкость проникает в сустав), которая может происходить, когда нарушена структурная целостность синовиальной мембраны.

Увеличение содержания жидкости в суставе повышает гидростатическое давление, дополнительно усиливая повреждение сустава.

Термины «лечить», «лечащий» или «лечение», в том виде, как они используются в настоящей заявке, означают, что тяжесть состояния субъекта ослабляется или по меньшей мере частично улучшается или облегчается и/или что достигается некоторое облегчение, смягчение или ослабление по меньшей мере одного клинического симптома, и/или происходит ингибирование или задержка в развитии состояния и/или задержка в развитии начала заболевания или недомогания. Термины «лечить», «лечащий» или «лечение» также означают управление стадией заболевания.

Термин «фармацевтически приемлемый», в том виде, как он используется в настоящей заявке, при использовании в отношении композиций согласно изобретению, означает, что композиция не приводит к неприемлемому уровню раздражения у субъекта, которому вводят данную композицию. Предпочтительно такой уровень будет достаточно низким, чтобы обеспечить композицию, подходящую для одобрения контролирующими органами.

Термин «примерно», в том виде, как он используется в настоящей заявке относительно числовых значений, означает интервал, окружающий конкретное числовое значение, который включает то, что, как ожидалось бы, возникает из нормальной экспериментальной ошибки при выполнении измерения. Например, в определенных вариантах реализации, термин «примерно», при использовании в связи с определенными числовыми значениями, означает $\pm 20\%$, если специально не указано, представляет собой $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ или $\pm 20\%$ числового значения.

Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, отличающемуся тем, что алкил может возможно быть замещен одним или более заместителями Q, как описано в настоящей заявке. Термин «алкил» также охватывает как линейный, так и разветвленный алкил, если

не указано иное. Согласно определенным вариантам реализации, алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 12 (C_{1-12}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал из 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-12 (C_{3-12}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомов углерода. Линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы, в том виде, как они используются в настоящей заявке, также называются «низший алкил». Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), н-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы), но не ограничиваются ими. Например, C_{1-6} алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу из 1-6 атомов углерода или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу из 3-6 атомов углерода. Известно в химических областях, что применение более длинных цепей, описанных в настоящей заявке, может быть подходящим или подходящим только в ограниченных количествах, в молекуле так, чтобы свойства получающейся молекулы (такие, как растворимость) были подходящими для применения. Таким образом, в то время, как специалисты в данной области техники могут применять упомянутые выше более длинные алкильные заместители, их можно будет применять только тогда, когда это целесообразно, для обеспечения требуемой функции.

Термин «арил» относится к моноциклической ароматической группе и/или полициклической одновалентной ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. Согласно определенным вариантам реализации арил имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}), или от 6 до 10 (C_{6-10}) кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, фторенил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил, но не ограничиваются ими. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец является ароматическим, из которых другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Согласно определенным вариантам реализации арил также может быть замещен одним или большим числом более заместителями Q, описанными в настоящей заявке.

Термин «гетероарил» относится к моноциклической ароматической группе и/или полициклической ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один

или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N. Каждое кольцо гетероциклической группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или один-четыре атома N, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Гетероарил может быть присоединен к главной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Согласно определенным вариантам реализации гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15, от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пирролил, пиразолил, пиразолинил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фуранил, тиенил, оксадиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил, но не ограничиваются ими. Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотиенил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофуранил, изобензофуранил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пуринил, пирролопиридинил, фуропиридинил, тикнопиридинил, дигидроизоиндолил и тетрагидрохинолинил, но не ограничиваются ими. Примеры трициклических гетероарильных групп включают карбазолил, бензиндолил, фенантроллинил, акридинил, фенантридинил и ксантил, но не ограничиваются ими. Согласно определенным вариантам реализации гетероарил может быть также замещен одним или более заместителями Z, описанными в настоящей заявке.

Термин «алкеноил», в том виде, как он используется в настоящей заявке, относится к $-C(O)$ -алкенилу. Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, согласно одному варианту реализации от одной до пяти углерод-углеродных двойных связей. Алкенил может быть возможно замещен одним или более заместителями Z, описанными в настоящей заявке. Термин «алкенил» также может охватывать радикалы, имеющие «*цис*» и «*транс*» конфигурации или, альтернативно, «Z» и «E» конфигурации, известные обычным специалистам в данной области техники. Термин «алкенил», в том виде, как он используется в настоящей заявке, охватывает как линейный, так и разветвленный алкенил, если не указано иное. Например, алкенил C_{2-6} относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу из 2-6 атомов углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу из 3-6 атомов углерода. Согласно определенным вариантам реализации алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал из 2-30 (C_{2-30}), 2-24 (C_{2-24}), 2-20 (C_{2-20}), 2-15 (C_{2-15}), 2-12 (C_{2-12}), 2-10 (C_{2-10}) или 2-6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный

одновалентный углеводородный радикал из 3-30 (C_{3-30}), 3-24 (C_{3-24}), 3-20 (C_{3-20}), 3-15 (C_{3-15}), 3-12 (C_{3-12}), 3-10 (C_{3-10}) или 3-6 (C_{3-6}) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутанил и 4-метилбутенил, но не ограничиваются ими. Согласно определенным вариантам реализации алкеноил представляет собой моноалкеноил, который содержит одну углерод-углеродную двойную связь. Согласно определенным вариантам реализации алкеноил представляет собой диалкеноил, который содержит две углерод-углеродные двойные связи. Согласно определенным вариантам реализации алкеноил представляет собой полиалкеноил, который содержит более двух углерод-углеродных двойных связей.

Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к моноциклической неароматической кольцевой системе и/или полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или более атомов неароматического кольца представляет собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S или N; и остальные атомы кольца представляют собой атомы углерода. Согласно определенным вариантам реализации гетероциклильная или гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. Согласно определенным вариантам реализации гетероциклил представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую систему колец, которая может включать конденсированную кольцевую систему или кольцевую систему с мостиковыми связями, и у которой атомы азота или серы возможно могут быть окислены, атомы азота возможно могут быть кватернизованы, и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклил может быть присоединен к основной структуре на уровне любого гетероатома или атома углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических радикалов включают акридинил, азепинил, бензимидазолил, бензиндолил, бензоисоксазолил, бензизоксазинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензофуранил, бензонафтофуранил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиафенил, бензотриазолил, бензотиопиранил, бензоксазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, [бета]-карболинил, карбазолил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дибензофуранил, дигидробензисотиазинил, дигидробензисохазинил, дигидрофурил, дигидропиранил, диоксоланил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиразолил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, фуранил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индазолил, индолинил,

индолизинил, индолил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенил, изобензотиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксадиазолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксазолпиридинил, оксазолил, оксиранил, перимидинил, фенантридинил, фенантролинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, птеридинил, пуринил, пиазинил, пиазолидинил, пиазолил, пиридазинил, пиридинил, пиридопиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, хинохалинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетразолил, тиадиазолопиримидинил, тиадиазолил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тиазолил, тиенилтриазинил, триазолил и 1,3,5-тритианил, но не ограничиваются ими. Согласно определенным вариантам реализации гетероциклический радикал может быть также возможно замещен одним или более заместителей Z, описанных в настоящей заявке. Термин «галоген», «галид» или «гало» относится к фтору, хлору, бром и/или йоду.

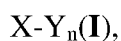
Термин «возможно замещенный» предназначен для обозначения того, что группа, включая алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил, может быть замещена одним или более заместителями Z, согласно одному варианту реализации, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителям Z, где каждый Z независимо выбран из группы, состоящей из циано, гало, оксо, нитро, C₁₋₆алкила, гало- C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₇циклоалкила, C₆₋₁₄арила, C₇₋₁₄аралкила, гетероарила, гетероциклила, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, S(O)R^e и -S(O)₂R^e и -S(O)₂NR^fR^g, где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₇циклоалкил, C₆₋₁₄арил, C₇₋₁₄аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

Термин «сольват» относится к соединению, предложенному в настоящей заявке, или его соли, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. В том случае, когда растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат.

Согласно данному описанию термин «содержит» является включающим или неограничивающим, и не исключает дополнительных, неперечисленных элементов или стадий способа: термин «состоящий из» исключает какой-либо неописанный элемент, стадию или ингредиент; и термин «состоящий по существу из» исключает любой элемент, стадию или ингредиент, который существенно изменяет основную характеристику изобретения.

Согласно некоторым вариантам реализации композиция согласно изобретению, предложенная в настоящей заявке, содержит по меньшей мере один липид, предпочтительно фосфо- или сульфолипид, по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, которое может представлять собой неионогенное поверхностно-активное вещество, предпочтительно суспендированное в фармацевтически приемлемой среде, предпочтительно водном растворе, предпочтительно имеющем рН в интервале от 3,5 до 9,0, предпочтительно от 4 до 7,5. Композиция согласно изобретению может возможно содержать буферы, антиоксиданты, консерванты, бактерицидные вещества, противомикробные вещества, мягчители, сорастворители и/или загустители. Согласно некоторым вариантам реализации композиция согласно изобретению содержит смесь более чем одного липида, предпочтительно более чем одного фосфолипида. Согласно некоторым вариантам реализации композиция согласно изобретению состоит по существу из по меньшей мере одного липида, предпочтительно фосфолипида, по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества, которое может представлять собой неионогенное поверхностно-активное вещество, фармацевтически приемлемого носителя и возможно буферов, антиоксидантов, консервантов, бактерицидных веществ, противомикробных веществ, мягчителей, совместных растворителей и/или загустителей. Согласно некоторым вариантам реализации композиция по изобретению состоит из по меньшей мере одного липида, предпочтительно фосфолипида, по меньшей мере одного поверхностно-активного вещества, которое может представлять собой неионогенное поверхностно-активное вещество, фармацевтически приемлемого носителя и одного или более из следующих: буферы, антиоксиданты, консерванты, бактерицидные вещества, противомикробные вещества, мягчители, сорастворители и/или загустители.

В смысле данного описания «липид» представляет собой любое вещество, которое имеет свойства, подобные или похожие на свойства жира. Как правило, оно имеет протяженную неполярную группу («цепь», X) и обычно также водорастворимую, полярную гидрофильную часть, головную группу (Y) и имеет основную формулу I:

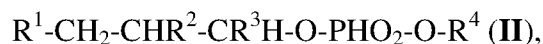


где n равен или больше нуля.

Липиды с $n=0$ называются неполярными липидами, а липиды с $n > 1$ называются полярными липидами. В данном смысле все амфифильные вещества, включая, но не ограничиваясь глицеридами, глицерофосфолипидами, глицерофосфинолипидами, глицерофосфонолипидами, сульфолипидами, сфинголипидами, изопреноидными липидами, стероидами или стеролами и карбогидратсодержащими липидами, могут обычно называться липидами, и включены как таковые в настоящее описание. Список подходящих липидов и определений, связанных с липидами, предложен в EP 0 475 160 A1 (см., например, с. 4, 1.8 – с. 6,1.3) и патенте США № 6165500 (см., например, гр. 6, 1. 10 – гр. 7, 1. 58), причем каждый полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Фосфолипид в разных вариантах реализации может содержать (I) фрагмент, полученный из глицерина или сфингозина, (2) фосфатную группу и/или (3) простую органическую молекулу, такую как холин. Фосфолипид, в том виде, как он используется в настоящей заявке, может, например, представлять собой соединение формулы II:

15



где R^1 и R^2 представляют собой водород, -ОН, алкильную группу, алифатическую цепь, алифатическую цепь, полученную из жирной кислоты или жирного спирта: однако при условии, что R^1 и R^2 не могут представлять собой водород, -ОН или C1-C3 алкильную группу; Согласно некоторым вариантам реализации R^1 и R^2 независимо представляют собой алифатическую цепь, чаще всего полученную из жирной кислоты или жирного спирта: R^3 обычно представляет собой водород.

Группа -ОН фосфата представляет собой гидроксильный радикал или гидроксильную анионную (то есть гидроксид) форму, в зависимости от степени ионизации группы. Кроме того, R^4 может представлять собой протон или короткоцепочечную алкильную группу, замещенную группой алкиламмония из трех коротких цепей, такой как группа триметиламмония, или алкильной группой с аминокзамещенной короткой цепью, такой как 2-триметиламмоний-этильная группа (холинил) или 2-диметиламмоний-короткая алкильная группа.

Сфингофосфолипид представляет собой, например, соединение формулы IIВ:



где R^1 представляет собой жирную кислоту, присоединенную через амидную связь к азоту сфингозина, и R^4 имеет значения, данные под формулой II.

Липид предпочтительно представляет собой вещество формул II или IIВ, где R^1 и/или R^2 представляют собой ацил или алкил, n -гидроксиацил или n -гидроксиалкил, но

могут также быть разветвленными, с одной или более метильными группами, присоединенными почти в любой точке цепи; обычно, метильная группа находится рядом с концом цепи (изо- или антеизо-). Кроме того, радикалы R^1 и R^2 могут либо быть насыщенными или ненасыщенными (моно, ди- или полиненасыщенными). R^3 представляет собой водород, и R^4 представляет собой 2-триметиламмонийэтил (последний соответствует головной группе фосфатидилхолина), 2-диметиламмонийэтил, 2-метиламмонийэтил или 2-аминоэтил (соответствуя головной группе фосфатидилэтаноламина). R^4 может также представлять собой протон (давая фосфатидную кислоту), серин (давая фосфатидилсерин), глицерин (давая фосфатидилглицерин), инозитол (давая фосфатидилинозитол) или группу алкиламина (давая фосфатидилэтаноламин в случае этиламина), если выбирается для применения встречающегося в природе глицерофосфолипида. В противном случае, может рассматриваться любой другой достаточно полярный фосфатный сложный эфир, такой, при котором будет образовываться липидный бислой, а также для получения композиций согласно описанию.

Фосфолипид представляет собой, например, соединение формулы ПС, описанное в WO2011/022707, где R^1 и R^2 независимо представляют собой ацильную группу, алкильную группу, н-гидроксиацильную группу или н-гидроксиалкильную группу, чаще всего полученную из жирной кислоты или жирного спирта, где R^1 и R^2 могут также являться разветвленными, с одной или более метильных групп, присоединенных почти в любой точке цепи: обычно, метильная группа находится рядом с концом цепи (изо- или антеизо-), где оба R^1 и R^2 не могут представлять собой водород, -ОН или C_1 - C_3 алкильную группу. Радикалы R^1 и R^2 могут кроме того являться насыщенными, либо ненасыщенными (моно-, ди- или полиненасыщенные). R^3 обычно представляет собой водород. Группа -ОН фосфата представляет собой гидроксильный радикал или форму гидроксильного аниона (то есть гидроксид), в зависимости от степени ионизации группы. Кроме того, R может представлять собой протон или короткоцепочечную алкильную группу, замещенную группой алкиламмония из трех коротких цепей, такой как группа триметиламмония, или алкильной группой с аминзамещенной короткой цепью, такой как 2-триметиламмонийэтильная группа (холинил) или 2-диметиламмоний-короткая алкильная группа. R^4 может представлять собой 2-триметиламмонийэтил (последний соответствует головной группе фосфатидилхолина), 2-диметиламмонийэтил, 2-метиламмонийэтил или 2-аминоэтил (соответствуя головной группе фосфатидилэтаноламина). R^4 может также представлять собой протон (давая фосфатидную кислоту), серин (давая фосфатидилсерин), глицерин (давая фосфатидилглицерин), инозитол (давая фосфатидилинозитол) или группу

алкиламина (давая фосфатидилэтаноламин в случае этиламина), если выбирается для применения природного глицерофосфолипида. В противном случае, может рассматриваться любой другой достаточно полярный фосфатный сложный эфир, такой, при котором будет образовываться липидный бислой, а также для получения композиций согласно описанию.

В таблице 1 перечислены предпочтительные фосфолипиды согласно одному варианту реализации описания.

Таблица 1:

Бехен(о)ил
Эрука(о)ил
Арахин(о)ил
Гадолен(о)ил
Арахинодон(о)ил
Оле(о)ил
Стеар(о)ил
Линол(о)ил
Линоле(н/о)ил
Пальмитоле(о)ил
Пальмит(о)ил
Мирист(о)ил
Лаур(о)ил
Капр(о)ил

Предпочтительные липиды в контексте настоящего изобретения являются незаряженными и образуют стабильные хорошо гидратированные бислои; фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламин и сфингомиелины являются наиболее показательными представителями таких липидов. Любой из данных липидов может иметь цепи, перечисленные в таблице 1; Липиды, образующие бислои жидкой фазы, у которых липидные цепи находятся в неупорядоченном состоянии, являются предпочтительными.

Разные отрицательно заряженные, то есть анионные, липиды могут быть также включены в везикулярные липидные бислои. Привлекательными примерами таких заряженных липидов являются фосфатидилглицерины, фосфатидилинозитолы и, отчасти менее предпочтительными, фосфатидная кислота (и ее алкильный сложный эфир) или фосфатидилсерин. Специалисту в данной области будет понятно, что получение везикул

только из заряженных липидов является менее рекомендуемым, нежели применение их в комбинации с электронейтральным(ми) компонентом(ми) бислоя. В случае применения заряженных липидов, буферный состав и/или pH должны быть выбраны так, чтобы обеспечить требуемую степень ионизации головной группы липида и/или требуемую

5 степень электростатического взаимодействия между, напротив, заряженным лекарственным средством и молекулами липидов. Кроме того, как в случае нейтральных липидов, компоненты заряженных бислойных липидов могут в принципе иметь любую из цепей фосфолипидов, перечисленных в таблице 1. Тем не менее, цепи, образующие

10 бислои липидов жидкой фазы являются явно предпочтительными, как в виду везикулярной способности к адаптации, усиливающей роль повышения текучести алифатических цепей, так и в виду лучшей способности липидов в жидкой фазе смешиваться друг с другом.

Цепь липида, полученная от жирной кислоты или жидкого спирта, обычно выбрана из основных типов алифатических цепей, представленных ниже:

15

Додекановая	<i>цис</i> -9-тетрадекановая	10- <i>цис</i> , 13- <i>цис</i> -гексадекадиеновая
Тридекановая	<i>цис</i> -7-гексадекановая	7- <i>цис</i> , 10- <i>цис</i> -гексадекадиеновая
Тетрадекановая	<i>цис</i> -9-гексадекановая	7- <i>цис</i> , 10- <i>цис</i> , 13- <i>цис</i> -гексакатриеновая
Пентадекановая	<i>цис</i> -9-октадекановая	12- <i>цис</i> , 15- <i>цис</i> -октадекадиеновая
Гексадекановая	<i>цис</i> -11-октадекановая	<i>транс</i> -10, <i>транс</i> -12-октадекадиеновая
Гептадекановая	<i>цис</i> -11-октадекановая	<i>транс</i> -10, <i>транс</i> -12-октадекадиеновая
Гептадекановая	<i>цис</i> -11-эйкозановая	9- <i>цис</i> , 12- <i>цис</i> , 15- <i>цис</i> -октадекатриеновая
Октадекановая	<i>цис</i> -14-эйкозановая	6- <i>цис</i> , 9- <i>цис</i> , 12- <i>цис</i> -октадекатриеновая
Нонадекановая	<i>цис</i> -13-докозановая	9- <i>цис</i> , 11- <i>транс</i> , 13- <i>транс</i> -октадекатриеновая
Эйкозановая	<i>цис</i> -15-тетракозановая	8- <i>тринс</i> , 10- <i>транс</i> , 12- <i>цис</i> -

		октадекатриеновая
Генэйкозановая	<i>транс</i> -3-гексадекановая	6,9,12,15- Октадекатетраеновая
Докозановая	<i>транс</i> -9-октадекановая	3,6,9,12- Октадекатетраеновая
Трикозановая	<i>транс</i> -11-октадекановая	3,6,9,12,15- Октадекапентаеновая
Тетракозановая		14- <i>цис</i> ,17- <i>цис</i> - Эйкозодиеновая
		11- <i>цис</i> ,14- <i>цис</i> - Эйкозодиеновая
		8- <i>цис</i> ,11- <i>цис</i> -14- <i>цис</i> - Эйкозодиеновая
		8- <i>цис</i> ,11- <i>цис</i> -14- <i>цис</i> - Эйкозодиеновая
		5,8,11-полностью- <i>цис</i> - Эйкозатриеновая
		5,8,11,14-полностью- <i>цис</i> - Эйкозатриеновая
		8,11,14,17-полностью- <i>цис</i> - Эйкозатетраеновая
		5,8,11,14,17-полностью- <i>цис</i> - Эйкозатетраеновая
		13,16-Докозодиеновая
		13,16,19- Докозодиеновая
		10,13,16- Докозодиеновая
		7, 10, 13, 16-Докозодиеновая
		4,7,10,13,16-Докозодиеновая
		8- <i>цис</i> ,11- <i>цис</i> -14- <i>цис</i> - Эйкозодиеновая

Другие комбинации или положения двойных связей также возможны.

Кроме того, подходящие алифатические остатки могут быть разветвленными, например, могут содержать метильную группу в изо- или антеизо-положении цепи жирной кислоты, или еще ближе к середине цепи, в виде 10-R-метилоктадекановой

кислоты или туберколостеариновой цепи. Относительно важными среди разветвленных жирных кислот также являются изопреноиды, многие из которых получены из 3,7,11,15-тетраметилгексадек-*транс*-2-ен-1-ола, алифатического спиртового фрагмента хлорофилла. Примеры включают 5, 9, 13, 17-тетраметилоктадекановую кислоту и
 5 особенно 3, 7, 11, 15-тетраметилгексадекановую (фитановую) и 2, 6, 10, 14-тетраметилпентадекановую (пристановую) кислоты. Хорошим источником 4, 8, 12-триметилтридекановой кислоты являются морские организмы. Также возможна комбинация двойных цепей и боковых цепей на алифатическом остатке.

Альтернативно, подходящие алифатические остатки могут содержать одну или
 10 несколько окси- или циклических групп, особенно в середине или по направлению к концу цепи. Наиболее значимыми среди последних алициклических жирных кислот являются кислоты, содержащие циклопропановое (и иногда циклопропеновое) кольцо, но могут быть также обнаружены циклогексильные и циклогептильные кольца, и они могли бы быть полезными в целях настоящего изобретения. 2-(D)-гидроксигирные кислоты
 15 являются более широко распространенными, чем алициклические жирные кислоты, и также представляют собой важные компоненты сфинголипидов. Также интересными являются 15-гидроксигексадекановая и 17-гидроксиоктадекановая кислоты, и может быть 9-гидроксиоктадека-*транс*-10, *транс*-12-диеновая (диморфеколиновая) и 13-гидрокси-октадека-*цис*-9, *транс*-11-диеновая (кориоловая кислота). Спорно наиболее значимой
 20 гидроксил-жирной кислотой в современном применении в фармацевтике является рицинолевая кислота, (D-(-)-12-гидрокси-октадек-*цис*-9-еновая кислота), которая содержит вплоть до 90% касторового масла, которое также часто применяют в гидрогенизированной форме. Эпокси-, метокси- и фураноидные жирные кислоты представляют только ограниченный практический интерес в контексте настоящего изобретения.

В общем, ненасыщенность, разветвление или любой другой вид дериватизации
 25 жирной кислоты лучше всего согласуются с целью настоящего описания в отношении сайта такой модификации, которая находится в средней или концевой части цепи жирной кислоты. *Цис*-ненасыщенные жирные кислоты также являются более предпочтительными, чем *транс*-ненасыщенные жирные кислоты, и алифатические радикалы с меньшим
 30 числом двойных связей являются предпочтительными, по сравнению с алифатическими радикалами с множественными двойными связями, в виду чувствительности к окислению последних. Кроме того, липиды с симметричными цепями обычно больше подходят, чем липиды с ассиметричными цепями.

Предпочтительный липид формулы II представляет собой, например, природный
 35 фосфатидилхолин, который назывался лецитином. Он может быть получен из яйца

(богатого радикалами пальмитиновой кислоты, C16:0 и олеиновой кислоты, C18:1, а также содержащего радикалы стеариновой кислоты, C18:0, пальмитолеиновой кислоты, C16:1, линоленовой кислоты, C18:2, и арахидоновой кислоты C20:4), сои (богатой ненасыщенными C18 цепями, а также содержащей некоторое количество пальмитинового радикала среди нескольких других), кокоса (богатого насыщенными цепями), маслин (богатых мононенасыщенными цепями), шафрана (сафлора) и подсолнечников (богатых н-6-линолевой кислотой), семени льна (богатого н-3-линолевой кислотой), из китового жира (богатого мононенасыщенными н-3-цепями), из первоцвета или примулы (богатой н-3-цепями). Предпочтительные природные фосфатидилэтаноламины (называемые кефалинами) часто получены из яйца или сои. Предпочтительные сфингомиелины биологического происхождения обычно получают из яиц или мозговой ткани. Предпочтительные фосфатидилсерины также обычно получены из мозгового вещества, тогда как фосфатидилглицерин предпочтительно экстрагируют из бактерий, таких как *E. coli*, или также получают путем трансфосфатидилирования, используя фосфолипазу D, начиная с природного фосфатидилхолина. Предпочтительно применяемые фосфатидилинозитолы выделяют из имеющихся в продаже фосфолипидов сои или экстрактов из бычьей печени. Предпочтительную фосфатидную кислоту либо экстрагируют из любого из вышеупомянутых источников или получают с использованием фосфолипазы D из подходящего фосфатидилхолина.

Кроме того, синтетические фосфатидилхолины (R^4 в формуле II соответствует 2-триметиламмонийэтилу), и R^1 и R^2 представляют собой алифатические цепи, описанные в предыдущем разделе, с 12-30 атомами углерода, предпочтительно с 14-22 атомами углерода и даже более предпочтительно с 16-20 атомами углерода, при условии, что цепи должны быть выбраны так, чтобы полученные ESA содержали жидкие липидные бислои. Это обычно подразумевает применение относительно коротких насыщенных и относительно более длинных ненасыщенных цепей. Синтетические сфингомиелины (R^4 в формуле IIВ соответствуют 2-триметиламмонийэтилу), и R^1 представляет собой алифатическую цепь, описанную в предшествующем разделе, с 10-20 атомами углерода, предпочтительно с 10-14 атомами углерода на полностью насыщенную цепь и с 16-20 атомами углерода на ненасыщенную цепь.

Синтетические фосфатидилэтаноламины (R^4 представляют собой 2-аминоэтил), синтетические фосфатидные кислоты (R^4 представляет собой протон) или их сложные эфиры (R^4 соответствует, например, короткоцепочечному алкилу, такому как метил или этил), синтетические фосфатидилсерины (R^4 представляет собой L- или D-серин) или синтетические фосфатидил (поли)спирты, такие как фосфатидилинозитол,

фосфатидилглицерин (R^4 представляет собой L- или D-глицерин) являются предпочтительными в качестве липидов, где R^1 или R^2 представляют собой алифатические (жирные) остатки идентичного или умеренно отличного типа и длины, особенно такие, как приведены в соответствующих таблицах, данных ранее в тексте. Кроме того, R^1 может представлять алкенил и R^2 - идентичные гидроксильные группы, такие как тетрадецилгидрокси или гексадецилгидрокси, например, в дитетрадецил- или дигексадецилфосфатидилхолин или этаноламин, R^2 может представлять алкенил и R^2 - гидроксильный, такой как плазмалоген (R^4 триметиламмонийэтил), или R^1 может представлять собой ацил, такой как лаурил, миристоил или пальмитоил, и R^2 может представлять гидроксильный, как, например, в природных или синтетических лизофосфатидилхолинах или лизофосфатидилглицеринах, или лизофосфатидилэтанолaminaх, таких как 1-миристоил или 1-пальмитоиллизосфатидилхолин или - фосфатидилэтанолaмин; часто, R^3 представляет водород.

Липид формулы IIВ также представляет собой подходящий липид в смысле настоящего изобретения. В формуле IIВ, $n=1$, R^1 представляет собой алкенильную группу. R^2 представляет собой ациламидогруппу. R^3 представляет собой водород, и R^4 представляет собой 2-триэтиламмонийэтил (холиновая группа). Такой липид известен под названием сфингомиелин.

Кроме того, подходящие липиды представляют собой лизофосфатидилхолиновый аналог, такой как 1-лауроил-1,3-дигидроксипропан-3-фосфорилхолин, моноглицерид, такой как моноолеин или мономиристин, цереброзид, церамидполигексозид, сульфатид, сфингоплазмалоген, ганглиозид или глицерид, который не содержит свободной или этерифицированной фосфорильной или фосфоно- или фосфиногруппы в 3 положении. Примером такого глицерида является диацилглицерид или 1-алкенил- 1-гидрокси-2-ацилглицерид с ацильной или алкенильной группами, где 3-гидроксильная группа этерифицирована одной из карбогидратных групп, называемых, например, галактозильной группой, такой как моногалактозилглицерин.

Липиды с желательными свойствами «головных» или «хвостовых» групп могут также быть получены биохимическими средствами, например, посредством фосфолипаз (таких как фосфолипаза A1, A2, B, C и, в частности, D), десатураз, элонгаз, ацилтрансфераз и т.д., из встречающихся в природе или синтетических предшественников.

Кроме того, подходящий липид представляет собой любой липид, который содержится в биологических мембранах и может быть экстрагирован с помощью

аполярных органических растворителей, таких как хлороформ. Помимо уже упомянутых липидов, такие липиды включают, например, стероиды, такие как эстрадиол или стеролы, такие как холестерин, бета-ситостерол, десмостерол, 7-кето-холестерин или бета-холестанол, жирорастворимые витамины, такие как ретиноиды, витамины, такие как витамин A1 или A2, витамин E, витамин K, такой как витамин K1 или K2, или витамин D1 или D3, и т.д.

Менее растворимые амфифильные компоненты включают или предпочтительно включают синтетический липид, такой как меристолеоил, пальмитолеоил, петрозелинил, петрозелаидил, олеоил, элаидил, *цис*- или *транс*-вакценоил, линолил, линоленил, линолаидил, октадекатетраеноил, гондоил, эйкозаеноил, эйкозadiensеноил, эйкозатриеноил, арахидоил, *цис*- или *транс*-докозаеноил, докозadiensеноил, докозатриеноил, докозатетраеноил, лауроил, тридеcanoил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, гептадеканоил, стеароил или nonaдеканоил, глицерофосфолипид или соответствующие производные с разветвленными цепями или соответствующее диалкил- или сфингозин-производное, гликолипид или другой диацильный или диалкильный липид.

Более растворимый(ые) амфифильный(ные) компонент(ты) часто получают из менее растворимых компонентов, перечисленных выше, и для повышения растворимости, замещают и/или комплексируют и/или ассоциируют с заместителем бутаноилом, пентаноилом, гексаноилом, гептаноилом, октаноилом, nonаноилом, деканоилом или undеканоилом или несколькими, взаимно независимыми, выбранными заместителями или с другим веществом для улучшения растворимости.

Дополнительный растворимый липид представляет собой диацил- или диалкилглицерофосфозтаноламин-азополиэтоксигеновое производное, дидеканоилфосфатидилхолин или диацилфосфолигосмальтобионамид.

Согласно определенным вариантам реализации количество липида в композиции составляет от примерно 1% до примерно 12%, примерно от 1% до примерно 10%, примерно от 1% до примерно 4%, примерно от 4% до примерно 7%, или примерно от 7% до примерно 10% по массе. Согласно конкретному варианту реализации липид представляет собой фосфолипид. Согласно другому конкретному варианту реализации фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин.

Согласно некоторым вариантам реализации липид в композиции не содержит алкиллизофосфолипид. Согласно некоторым вариантам реализации липид в композиции не содержит полиенилфосфатидилхолин.

Термин «поверхностно-активное вещество» имеет свое обычное значение. Список подходящих поверхностно-активных веществ и определения, связанные с поверхностно-

активными веществами, предложены в EP 0475 160 A1 (см., например, с. 6, 1. 5 - с. 14. 1.17) и патент США № 6165500 (см., например, граф. 7, 1. 60 – граф. 19, 1. 64), при этом каждый полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки, и в соответствующих справочниках по поверхностно-активным веществам или

5 лекарственным средствам, таким как Handbook of Industrial Surfactants или US Pharmacopoeia, Pharm. Eu. Согласно некоторым вариантам реализации поверхностно-активные вещества представляют собой вещества, описанные в таблицах 1-18 заявки на патент США № 2002/0012680 A1, опубликованной 31 января 2002, описание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Следующий список,

10 вследствие этого, только предлагает выборку, которая ни в коем случае не является полной или исключительной, нескольких классов поверхностно-активных веществ, которые особенно общеприняты и ценны в связи с настоящей патентной заявкой. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, подходящие для применения согласно описанию, включают поверхностно-активные вещества с HLB (гидрофильно-

15 липофильный баланс) более 12. В список включены ионизированные длинноцепочечные жирные кислоты или длинноцепочечные жирные спирты, аммонийные соли с длинной алифатической цепью, такие как алкил- или алкеноил-триметил-, диметил- и -метиламмонийные соли, алкил- или алкеноилсульфатные соли, диметиламинооксиды с длинной алифатической цепью, такие как алкил- или алкеноил-диметиламинооксиды,

20 длинная алифатическая цепь, например, алканоил, диметиламинооксиды и особенно додецилдиметиламинооксид, длинная алифатическая цепь, например, алкил-N-метилглюкамиды и алканоил-N-метилглюкамиды, такие как MEGA-8, MEGA-9 и MEGA-10, N-длинная алифатическая цепь-N,N-диметилглицины, например, N-алкил-, N,N-диметилглицины, 3-(длинная алифатическая цепь-диметиламмоний)-алкан-сульфонаты,

25 например, 3-(ациидиметиламмоний)-алкансульфонаты, производные с длинной алифатической цепью сульфосукцинатных солей, такие как бис(2-этилалкил)сульфосукцинатные соли, сульфобетаины с длинной алифатической цепью, например, ацилсульфобетаины, бетаины с длинной алифатической цепью, такие как EMPIGEN BB или ZWITTERGENT-3-16, -3-14, -3-12, -3-12, -3-10 или -3-8 или

30 ацилфениловые эфиры полиэтиленгликоля, особенно октилфениловый эфир нонаэтиленгликоля, простые эфиры полиэтилена с длинной алифатической цепью, особенно полиэтиленацетовые эфиры, такие как нонаэтилендециловый эфир, нонаэтилендодециловый эфир или октаэтилендодециловый эфир, полиэтиленгликольизоациловых эфиры, такие как октаэтиленгликоль-изотридециловый

35 эфир, полиэтиленгликольсорбитановые сложные эфиры с длинной алифатической цепью,

например, полиэтиленгликольсорбитанацетовые эфиры и особенно
 полиоксиэтиленмонолаурат (например, полисорбат 20 или Tween 20),
 полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (например, полисорбат 80 или Tween 80),
 полиоксиэтиленсорбитанмонолауролеилат, полиоксиэтиленсорбитанмонопетроселинат,
 5 полиоксиэтиленсорбитанмоноэлаидат, полиоксиэтиленсорбитанмиристолеилат,
 полиоксиэтиленсорбитанпальмитолеинилат, полиоксиэтиленсорбитан-п-этротелинилат,
 полигидроксиэтиленовые эфиры с длинной алифатической цепью, например,
 ацилполигидроксиэтиленовые эфиры, такие как полигидроксиэтиленлауриловые эфиры,
 полигидроксиэтиленмиристоиловые эфиры, полигидроксиэтиленцетилстеарил,
 10 полигидроксиэтиленпальмитиловые эфиры, полигидроксиэтиленолеоилловые эфиры,
 полигидроксиэтиленпальмитолеоилловые эфиры, полигидроксиэтиленлинолеил,
 полигидроксиэтилен-4 или 6, или 8, или 10 или 12-лауриловый, миристоиловый,
 пальмитоилловый, пальмитолеиловые, олеоилловый или линолеиловые эфиры (ряд Brij) или
 в соответствующих сложных эфирах, полигидроксиэтиленлаурат, -меристат, -пальмитат, -
 15 стеарат или -олеат, особенно полигидроксиэтилен-8-стеарат (Myrj 45) и
 полигидроксиэтилен-8-олеат, полиэтиоксилированное касторовое масло 40 (Cremophor EL),
 сорбитан-моно-длинная алифатическая цепь, пример, алкилат (ряд Arlacel или Span),
 особенно в виде сорбитан-монолаурата (Arlacel 20, Span 20), длинная алифатическая цепь,
 например, ацил-N-метилглюкамиды, алканоил-N-метилглюкамиды, особенно деканоил-N-
 20 метилглюкамид, додеканоил-N-метилглюкамид, сульфаты с длинной алифатической
 цепью, например, алкилсульфаты, алкилсульфатные соли, такие как лаурилсульфат (SDS
 (додецилсульфат натрия), олеилсульфат: тиоглюкозиды с длинной алифатической цепью,
 такие как алкилтиоглюкозиды и особенно гептил-, октил- и нонил-бета-D-
 тиоглюкопиранозид; производные с длинной алифатической цепью разных углеводов,
 25 таких как пентозы, гексозы и дисахариды, особенно алкилглюкозиды и мальтозиды, такие
 как гексил-, гептил-, -октил-, нонил- и децил-бета-D-глюкопиранозид или D-
 мальтопиранозид; дополнительно соль, особенно натриевая соль, холат, дезоксихолат,
 гликохолат, гликодезоксихолат, тауродезоксихолат, таурохолат, соль жирной кислоты,
 особенно олеат, элаидат, линолеат, лаурат или миристат, чаще всего в натриевой форме,
 30 лизофосфолипиды, н-октадециленглицерофосфатидная кислота,
 октадециленфосфорилглицерин, октадециленфосфорилсерин, н-длинная алифатическая
 цепь-глицерофосфатидные кислоты, такие как н-ацил-глицерофосфатидные кислоты,
 особенно лаурилглицерофосфатидные кислоты, олеилглицерофосфатидная кислота, н-
 длинная алифатическая цепь-фосфорилглицерин, такой как н-ацилфосфорилглицерин,
 35 особенно лаурил-, миристоил-, олеил- или пальмитоеил-фосфорилглицерин, н-длинная

алифатическая цепь-фосфорилсерин, такой как н-ацилфосфорилсерин, особенно лаурил-, миристоил-, олеил, или пальмитоелоил-фосфорилсерин, н-тетрадецилглицерофосфатидная кислота, н-тетрадецилфосфорилглицерол, н-тетрадецилфосфорилсерин, соответствующие элаидоил-, вакцениллизофосфолипиды, соответствующие короткоцепочечные фосфолипиды, а также поверхностно-активные и таким образом мембранодестабилизирующие полипептиды. Цепи поверхностно-активных веществ обычно выбирают так, чтобы они находились в жидком состоянии или по меньшей мере соответствовали поддержанию жидкого состояния цепей в агрегатах-носителях.

Согласно определенным вариантам реализации поверхностно-активное вещество представляет собой неионогенное поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество может находиться в композиции в количестве от примерно 0,1 до примерно 5,0%, от примерно 0,2% до 10%, от примерно 1% до примерно 10%, от примерно 1% до примерно 7% или примерно от 2% до 5% по массе. Согласно определенным вариантам реализации неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из следующих: полиоскиэтиленсорбитаны (поверхностно-активные вещества-полисорбаты), полигидроксиэтиленстеараты или полигидроксиэтиленлауриловые эфиры (поверхностно-активные вещества Brij). Согласно конкретным вариантам реализации поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (например, полисорбат 80 или Tween 80) или Tween 20, 40 или 60. Согласно определенным вариантам реализации полисорбат может иметь любую цепь с 12-20 атомами углерода. Согласно определенным вариантам реализации полисорбат является жидким в композиции, которая может содержать одну или более двойных цепей, разветвление или циклогруппы.

Согласно некоторым вариантам реализации композиции согласно изобретению содержат только один липид и только одно поверхностно-активное вещество. Согласно другим вариантам реализации композиции согласно изобретению содержат более чем один липид и только одно поверхностно-активное вещество, например, два, три, четыре или более липидов и одно поверхностно-активное вещество. Согласно другим вариантам реализации композиции согласно изобретению содержат только один липид и более чем одно поверхностно-активное вещество, например, два, три, четы или более поверхностно-активных веществ и один липид. Согласно другим вариантам реализации композиции согласно изобретению содержат более чем один липид и более чем одно поверхностно-активное вещество, например, два, три или более липидов и два, три, четыре или более поверхностно-активных веществ.

Композиции согласно изобретению могут характеризоваться диапазоном отношений липида к поверхностно-активному веществу. Отношения могут быть выражены в молях (моль липида/моль поверхностно-активного вещества). Молярное отношение липида к поверхностно-активному веществу в композициях может составлять от примерно 1:3 до примерно 30:1, от примерно 1:2 до примерно 30:1, от примерно 1:1 до примерно 30:1, от примерно 2:1 до примерно 20:1, от примерно 5:1 до примерно 30:1, от примерно 10:1 до примерно 30:1, от примерно 15:1 до примерно 30:1, от примерно 20:1 до примерно 30:1. Согласно определенным вариантам реализации молярное отношение липида к поверхностно-активному веществу в композициях согласно изобретению может составлять от примерно 1:2 до примерно 10:1. Согласно определенным вариантам реализации отношение составляет от примерно 1:1 до примерно 2:1, от примерно 2:1 до примерно 3:1, от примерно 3:1 до примерно 4:1, от примерно 4:1 до примерно 5:1 или от примерно 5:1 до примерно 10:1. Согласно определенным вариантам реализации молярное отношение составляет от примерно 10:1 до примерно 30:1, от примерно 10:1 до примерно 20:1, от примерно 10:1 до примерно 25:1 и от примерно 20:1 до примерно 25:1. Согласно конкретным вариантам реализации отношение липида к поверхностно-активному веществу составляет примерно 1,0:1,0, примерно 1,25:1,0, примерно 1,5/1,0, примерно 1,75/1,0, примерно 2,0/1,0, примерно 2,5/1,0, примерно 3,0/1,0 или примерно 4,0/1,0. Композиции согласно изобретению могут также иметь варьирующие значения общего количества следующих компонентов: липид и поверхностно-активное вещество, взятые вместе (ТА). Количество ТА может быть выражено в массовых процентах от общей композиции. Согласно одному варианту изобретения ТА составляет от примерно 1% до примерно 40% , от примерно 5% до примерно 30%, от примерно 7,5% до примерно 15%, от примерно 6% до примерно 14%, от примерно 8% до примерно 12%, от примерно 5% до примерно 10%, от примерно 10% до примерно 20% или примерно от 20% до примерно 30%. Согласно определенным вариантам реализации ТА составляет 6%, 8%, 9%, 10%, 12%, 14%, 15% или 20%.

Выбранные интервалы для общего количества липида и отношений липид/поверхностно-активное вещество (моль/моль) для композиций согласно изобретению описаны ниже в таблице.

Таблица 2: Общее количество и отношения липида к поверхностно-активному веществу

ОК (и поверхностно-активное вещество) (%)	Липид/Поверхностно-активное вещество (моль/моль)
5-10	1,0-1,25

5-10	1,25-1,72
5-10	1,75-2,25
5-10	2,25-3,00
5-10	3,00-4,00
5-10	4,00-8,00
5-10	10,00-13,00
5-10	15,00-20,00
5-10	20,00-22,00
5-10	22,00-25,00
10-20	1,0-1,25
10-20	1,25-1,75
10-20	1,25-1,75
10-20	2,25-3,00
10-20	3,00-4,00
10-20	4,00-8,00
10-20	10,00-13,00
10-20	15,00-20,00
10-20	20,00-22,00
10-20	22,00-25,00

Композиции согласно изобретению не содержат фармацевтически активного агента, который получил вышел на рынок или получил одобрение контролирующих органов в любой стране для лечения розацеа.

- 5 Композиции согласно изобретению могут возможно содержать один или более следующих ингредиентов: сорастворители, хелатирующие агенты, буферы, антиоксиданты, консерванты, противомикробные вещества, смягчители, увлажнители, смазывающие вещества и загустители. Предпочтительные количества возможных компонентов описаны ниже:

10

	Молярная концентрация (М) или	Отн. масс. %*
Антиоксидант:		
<i>Первичные:</i>		
Бутилированный гидроксианизол, ВНА		0,1-8

Бутилированный гидрокситолуол, ВНТ		0,1-4
Тимол		0,1-1
Метабисульфит	1-5 мМ	
Бисульфит	1-5 мМ	
Тиомочевина (MW (молекулярная масса) = 76,12)	1-10 мМ	
Монотиоглицерин (MW = 108,16)	1-20 мМ	
Пропилгаллат (MW = 212,2)		0,02-0,2
Аскорбат (MW = 175,3+ ион)	1-10 мМ	
Пальмитил-аскорбат		0,01-1
Токоферол-ПЭГ (полиэтиленгликоль)		0,5-5
<i>Вторичные</i> (хелатирующий агент)		
ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (MW = 292)	1-10 мМ	
ЭГТА (этиленгликольтетрауксусная кислота) (MW=380,35)	1-10 мМ	
Десферал (MW = 656,79)	0,1-5 мМ	
<i>Буфер</i>		
Ацетатный	30-150 мМ	
Фосфатный	10-50 мМ	
Триэтаноламин	30-150 мМ	

* в виде процента от общего количества липида

Композиции согласно изобретению могут включать буфер для регулирования pH водного раствора в интервале от pH 3,5 до pH 9, от pH 4 до pH 7,5 или от pH 6 до pH 7.

- 5 Примеры буферов включают ацетатные буферы, лактатные буферы, фосфатные буферы и пропионатные буферы, но не ограничиваются ими.

Композиции согласно изобретению обычно получают в водных средах. Композиции могут быть получены с сорастворителями или без них, такими как низшие спирты.

- 10 «Бактерицидное» или «противомикробное» вещество обычно добавляют для снижения количества бактерий в фармацевтических композициях. Некоторые примеры бактерицидных веществ представляют собой короткоцепочечные спирты, включая этиловый и изопропиловый спирт, хлорбутанол, бензиловый спирт, хлорбензиловый спирт, дихлорбензиловый спирт, гексахлорофен; фенольные соединения, такие как крезол,

4-хлор-м-крезол, п-хлор-м-ксиленол, дихлорофен, гексахлорофен, повидон-йодин; парабены, особенно алкилпарабены, такие как метил-, этил-, пропил- или бутилпарабены, бензилпарабен; кислоты, такие как сорбиновая кислота, бензойная кислота и их соли; соединения четвертичного аммония, такие как соли алкония, например, бромид, соли бензалкония, такие как хлорид или бромид, соли цетримония, например, бромид, соли феноалкециния, такие как фенододециний бромид, цетилпиридиния хлорид и другие соли; кроме того, ртутные соединения, такие как фенилмеркурацетат, борат или нитрат, тиомерсал, хлоргексидин или его глюконат или любые антибиотически активные соединения биологического происхождения, или их любая подходящая смесь.

10 Примерами «антиоксидантов» являются бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ) и ди-*трет*-бутилфенол (LY178002, LY256548, HWA-131, BF-389, CI-986, PD-127443, E-51 или 19, BI-L-239XX и т.д.), третичный бутилгидрохинон (TBHQ), пропилгаллат (PG), 1-О-гексил-2,3,5-триметилгидрохинон (НТНQ); ароматические амины (дифениламин, п-алкилимо-о-анизидин, производные этилендиамина, карбазол, тетрагидроинденоиндол); фенолы и фенольные кислоты
15 (гваякол, гидрохинон, ванилин, галловая кислота и их сложные эфиры, протокатеховая кислота, хинная кислота, сиреневая кислота, эллаговая кислота, салициловая кислота, нардигидрогуайаретовая кислота (NDGA), еugenol); токоферолы (включая токоферолы (альфа, бета, гамма, дельта) и их производные, такие как токоферилацетат (например, -
20 ацетат, -лаурат, -миристан, -пальмитат, -олеат, -линолеат и т.д. или любой другой подходящий токофериллипоат), токоферил-ПОЭ (полиоксиэтилен)-сукцинат; троксол и соответствующий амид и тиокарбоксамидные аналоги; аскорбиновая кислота и ее соли, изоаскорбат, (2 или 3 или 6)-о-алкиласкорбиновые кислоты, аскорбиловые сложные эфиры (например, 6-о-лауроил, миристоил, пальмитоил, олеил или линолеил-L-
25 аскорбиновая кислота и т.д.). Также ценными являются предпочтительно окисленные соединения, такие как бисульфит натрия, метабисульфит натрия, тиомочевина; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, ГДТА, десферал: различные эндогенные защитные системы, такие как трансферрин, лактоферрин, ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин, альбумин, глюкоза, убихинол-10); ферментативные
30 антиоксиданты, такие как супероксиддисмутаза и металлические комплексы с похожей активностью, включая каталазу, глутатионпероксидазу и менее сложные молекулы, такие как бета-каротин, билирубин, мочевиная кислота; флавоноиды (флавоны, флавонолы, флавононы, флаванолы, халконы, антоцианины), N-ацетилцистеин, месна, глутатион, производные тиогистидина, триазолы; танины, коричная кислота, гидроксикоричные
35 кислоты и их сложные эфиры (кумаровые кислоты и сложные эфиры, кофейная кислота и

ее сложные эфиры, феруловая кислота, (изо-)хлорогеновая кислота, синаповая кислота); экстракты из пряностей (например, из гвоздики, корицы, шалфея, розмарина, мускатного ореха, орегана, гвоздичного перца, муската); карнозиновая кислота, карнозол, карзоловая кислота; розмариновая кислота, розмарилидифенол, гентизиновая кислота, феруловая кислота; экстракты из овсяной муки, такие как авенантрамид 1 и 2; тиоэфиры, дитиоэфиры, сульфоксиды, тетраалкилтиурам дисульфиды; фитиновая кислота, производные стероидов (например, U74006F); метаболиты триптофана (например, 3-гидроксикинурунин, 3-гидроксиантралиловая кислота) и органохалкогениды.

«Загустители» применяют для увеличения вязкости фармацевтических композиций и могут быть выбраны из фармацевтически приемлемых гидрофильных полимеров, таких как частично этерифицированные целлюлозные производные, включающие карбоксиметил-, гидроксипропил-, гидроксипропилметил- или метилцеллюлоза; полностью синтетические гидрофильные полимеры, включая полиакрилаты, полиметакрилаты, поли(гидроксипропил)-, поли(гидроксипропилметил)-, поли(гидроксипропилметил)метакрилат, полиакрилонитрил, метилсульфонат, полиэтилены, полиоксиэтилены, полиэтиленгликоли, полиэтиленгликольлактид, полиэтиленгликольдиакрилат, поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, поли(пропилметакриламид), сополимеры пропиленфумарата и этиленгликоля, полоксамеры, полиаспартамид, гуалуроновая кислота, поперечно сшитая с гидразином, силикон; природные камеди, включая альгинаты, каррагенан, гуаровую камедь, желатин, трагакант (амидированный) пектин, ксантан, хитозан, коллаген, агарозу; смеси и дополнительные производные или их сополимеры и/или другие фармацевтически или по меньшей мере биологически приемлемые полимеры.

Композиции согласно настоящему изобретению могут также содержать полярную жидкую среду. Композиции согласно изобретению можно вводить в водной среде. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме раствора, суспензии, эмульсии, крема, лосьона, мази, спрея, пленкообразующего раствора или лака.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретение относится к применению везикулярной композиции, описанной выше, для получения фармацевтической композиции для лечения расстройств, связанных с дефицитом жирных кислот, метаболизмом жирных кислот, гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией. Согласно некоторым вариантам реализации изобретение относится к везикулярной композиции или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один фосфолипид и одно поверхностно-активное вещество для лечения расстройств, связанных

с дефицитом жирных кислот, метаболизмом жирных кислот, гипертриглицеридемией и гиперхолестеринемией, когда композиция или фармацевтическая композиция получена для подкожной, местной или внутривенной доставки. Поверхностно-активное вещество может являться неионогенным.

5 Не будучи ограниченными каким-либо механизмом действия или какой-либо теорией, полагают, что композиции согласно изобретению могут образовывать везикулы или ESA, отличающиеся своей способностью к адаптации, способностью к деформации или проникающей способностью. Везикулы согласно настоящему изобретению описаны как в WO 2010/140061, так и в WO 2011/022707.

10 ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение описано со ссылкой на следующие примеры и графические материалы, в которых:

На фигуре 1 показаны результаты примера 2, где фотоснимки представляют следующее:

15 а. Контрольный субъект исследования, необработанный. Наблюдается отсутствие флуоресцирующих компонентов

б. Обработанный субъект исследования, в котором изображение облучают для выявления (красных) флуоресцентных везикул, которые, как наблюдают, локализованы на поверхностях хряща и отсутствуют в близлежащей ткани и синовиальной жидкости

20 в. Срез, идентичный срезу б), но в котором везикулы альтернативно визуализированы в черно-белом (сером) изображении

д. Срез, идентичный срезам б) + в), после обработки красителем DAPI (4', 6-диамидин-2-фенилиндол) для обнаружения ядер клеток. Кость и хрящ можно идентифицировать путем концентрирования клеток, синовиальная жидкость имеет только
25 ограниченное содержание клеток;

На фигуре 2 показана схема, показывающая то, где в коленном суставе делали срез согласно фигуре 1;

На фигуре 3 показано выраженное в процентах среднее изменение относительно исходного уровня в баллах по подшкале скованности WOMAC (Университеты Западного
30 Онтарио и Макмастера) (с поправкой на обезболивающие средства) после 3 месяцев терапии (n=753, выборка ГТТ);

На фигуре 4 показано выраженное в процентах среднее изменение относительно исходного уровня в баллах по подшкале функционального статуса WOMAC (с поправкой на обезболивающие средства) после 3 месяцев терапии (n=943, выборка ГТТ);

На фигуре 5 показано выраженное в процентах среднее изменение относительно исходного уровня в баллах по подшкале боли, функционального статуса и скованности WOMAC (с поправкой на обезболивающие средства) после 3 месяцев терапии композицией X (n=472) и целекоксибом (n=233) (выборка ITT) в исследовании CL-033-III-03;

На фигуре 6 показаны средние баллы VAS (визуальная аналоговая шкала) в отношении боли и скованности через 3 недели лечения композицией X;

На фигуре 7 показано изображение везикул, меченных DIO, проникающих и занимающих коллагеновое вещество, а именно связочные структуры, отобранные из коленных суставов крыс; и

На фигуре 8 показано изображение меченных везикул, занимающих коллагеновые структуры, отобранные из коленного сустава крыс. Кость показана, будучи обведенной красным.

Пример 1: Типичные композиции

Следующие типичные композиции для местного применения можно получить следующим методом:

1. Получение органической фазы, которая содержит все липофильные вспомогательные вещества

Органическую фазу получают путем взвешивания липида, поверхностно-активного вещества, любых дополнительных липофильных вспомогательных веществ в подходящие контейнеры с последующим смешиванием данных компонентов в оптически изотропную фазу, которая образуется в виде прозрачного раствора. Во время смешивания органическая фаза будет нагреваться, но температура не должна подниматься выше 45°C.

2. Получение водной фазы

Водную фазу получают путем взвешивания нелипофильных компонентов и воды, которая служит в качестве растворителя, в подходящие контейнеры и затем смешивания данных компонентов с образованием прозрачного раствора. Во время смешивания температура будет повышена до 40°C.

3. Получение концентрированного промежуточного вещества путем объединения обеих фаз

Изотропную органическую фазу и прозрачную водную фазу объединяют при перемешивании в подходящем сосуде. Перед и во время объединения температура обеих фаз должна поддерживаться между 35°C и 45°C. Полученное промежуточное вещество гомогенизируют механически при 40°C. Перед началом гомогенизации давление в

рабочем сосуде понижают до – 0,08 МПа. Желательного среднего размера носителя обычно достигают после 10 минут гомогенизации.

Три параметра процесса нужно тщательно контролировать во время получения концентрированного промежуточного вещества: температура, скорость циркуляции гомогенизатора и общее технологическое время.

4. Получение конечного массового продукта путем смешивания концентрированного промежуточного вещества с буфером для разбавления.

Концентрированное промежуточное вещество разбавляют буфером для разбавления до нужной конечной концентрации. Смесь осторожно перемешивают в сосуде для смешивания при 20°C до гомогенного состояния.

В таблице 8 описаны количества поверхностно-активного вещества и липидов, и других вспомогательных веществ в композициях трансферосом, выраженные в процентах от общего количества композиции.

Типичная композиция 1

Композиция 1 содержит сфингомиелин (мозговой) (47,944 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (42,05 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 2

Композиция 2 содержит сфингомиелин (мозговой) (53,750 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (31,250 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (15,000 мг/г).

Типичная композиция 3

Композиция 3 содержит сфингомиелин (мозговой) (90,561 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (79,439 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов,

глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 4

Композиция 4 содержит сфингомиелин (мозговой) (47,944 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (42,056 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

10 Типичная композиция 5

Композиция 5 содержит сфингомиелин лауроил (50,607 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (44,393 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (10,000 мг/г).

Типичная композиция 6

Композиция 6 содержит сфингомиелин лауроил (90,561 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (79,439 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 7

Композиция 7 содержит сфингомиелин лауроил (49,276 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (79,439 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 8

Композиция 8 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилглицерин (53,750 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (31,250 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
5 противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 9

Композиция 9 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилглицерин (90,561 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (79,439 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
10 фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 10

Композиция 10 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилглицерин (41,351 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (48,649 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
15 фосфатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 11

Композиция 11 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилглицерин (47,882 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (37,118 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
20 фосфатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

25 Типичная композиция 12

Композиция 12 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилглицерин (95,764 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (74,236 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
30 фосфатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 13

Композиция 13 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол (66,676 мг/г) в качестве липида, Span 20 (24,324 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г), НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (25,000 мг/г).

Типичная композиция 14

Композиция 14 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол (62,027 мг/г) в качестве липида, Span 20 (22,973 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 15

Композиция 15 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол (124,054 мг/г) в качестве липида, Span 20 (45,946 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (36,510 мг/г).

Типичная композиция 16

Композиция 16 содержит фосфатидилхолин и фосфатидилинозитол (62,687 мг/г) в качестве липида, Span 20 (32,313 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, НТНҚ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

25 Типичная композиция 17

Композиция 17 содержит фосфатидилхолин и фосфатидную кислоту (41,853 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,147 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 18

Композиция 18 содержит фосфатидилхолин и фосфатидную кислоту (95,764 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (74,236 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
5 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 19

Композиция 19 содержит фосфатидилхолин и фосфатидную кислоту (47,882 мг/г) в качестве липида, Brij 98 и Tween 80 (37,118 мг/г) в качестве поверхностно-активного
10 вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта и ЭДТА (3,000 мг/г).

Типичная композиция 20

Композиция 20 содержит фосфатидилхолин и фосфатидную кислоту (45,000 мг/г) в качестве липида, Span 20 и Tween 80 (45,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного
15 вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта и ЭДТА (1,000 мг/г).

Типичная композиция 21

Композиция 21 содержит фосфатидилхолин (31,935 мг/г) в качестве липида, кремофор и Span 20 (58,065 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный
20 буфер (рН 5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (15,000 мг/г).

25 Типичная композиция 22

Композиция 22 содержит фосфатидилхолин (42,500 мг/г) в качестве липида, кремофор и Tween 80 (42,500 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 6,5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в
30 качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 23

Композиция 23 содержит фосфатидилхолин (38,276 мг/г) в качестве липида, кремофор (51,724 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 4), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (36,510 мг/г).

Типичная композиция 24

Композиция 24 содержит фосфатидилхолин (42,500 мг/г) в качестве липида, кремофор (42,500 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 4), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (15,000 мг/г).

Типичная композиция 25

Композиция 25 содержит фосфатидилхолин (85,000 мг/г) в качестве липида, кремофор (85,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 4), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 26

Композиция 26 содержит фосфатидилхолин (38,276 мг/г) в качестве липида, кремофор (51,276 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта и ЭДТА (1,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 27

Композиция 27 содержит фосфатидилхолин (36,429 мг/г) в качестве липида, кремофор (48,571 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 28

Композиция 28 содержит фосфатидилхолин (72,299 мг/г) в качестве липида, кремофор (97,701 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, лактатный буфер (рН 5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (15,000 мг/г).

Типичная композиция 29

Композиция 29 содержит фосфатидилэтаноламин (46,250 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (46,250 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (20,000 мг/г).

Типичная композиция 30

Композиция 30 содержит фосфатидилэтаноламин (38,804 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (46,196 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (15,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 31

Композиция 31 содержит фосфатидилэтаноламин (36,667 мг/г) в качестве липида, Brij 98 и Tween 80 (33,333 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), тимерозал (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 32

Композиция 32 содержит фосфатидилглицерин (23,333 мг/г) в качестве липида, кремофор и Brij 98 (66,667 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (рН 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 33

Композиция 33 содержит фосфатидилглицерин (45,833 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (41,667 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ 5 (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Композиция 34 содержит фосфатидилглицерин (31,957 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (38,043 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), 10 бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 35

Композиция 35 содержит фосфатидилглицерин (47,143 мг/г) в качестве липида, Brij 15 98 (42,857 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (1,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (25,000 мг/г).

Типичная композиция 36

20 Композиция 36 содержит фосфатидилглицерин (96,905 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (88,095 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (20,000 мг/г).

25 Типичная композиция 37

Композиция 37 содержит фосфатидилглицерин (31,957 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (38,043 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего 30 агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 38

Композиция 38 содержит фосфатидилэтаноламин (35,455 мг/г) в качестве липида, кремофор (54,545 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 5 вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 39

Композиция 39 содержит фосфатидилэтаноламин (84,457 мг/г) в качестве липида, кремофор (100,543 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 10 вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

15 Типичная композиция 40

Композиция 40 содержит фосфатидилэтаноламин (89,048 мг/г) в качестве липида, кремофор (80,952 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г), ВНТ (0,200 мг/г) и натрия метабисульфит (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА
 20 (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 41

Композиция 41 содержит фосфатидилглицерин (41,087 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (48,913 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (рН 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 25 вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (36,510 мг/г).

Типичная композиция 42

Композиция 42 содержит фосфатидилглицерин (45,280 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (39,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (рН 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 30

вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 43

Композиция 43 содержит фосфатидилглицерин (107,500 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (62,500 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

10 Типичная композиция 44

Композиция 44 содержит фосфатидилглицерин (77,243 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (67,757 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 45

Композиция 45 содержит фосфатидилглицерин (45,280 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (39,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 46

Композиция 46 содержит фосфатидилглицерин (90,561 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (79,439 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 47

Композиция 47 содержит фосфатидилглицерин (47,944 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (42,056 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, пропионатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 5 вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (10,000 мг/г).

Типичная композиция 48

Композиция 48 содержит фосфатидилсерин (50,607 мг/г) в качестве липида, Brij 98
 10 (44,393 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 5,5), тимеразол (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (1,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 49

Композиция 49 содержит фосфатидилсерин (107,500 мг/г) в качестве липида, Brij
 15 98 (62,500 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 5,5), тимеразол (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

20 Типичная композиция 50

Композиция 50 содержит фосфатидилсерин (47,944 мг/г) в качестве липида, Brij 98
 (42,056 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 5,5), тимеразол (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г),
 25 ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 51

Композиция 51 содержит фосфатидилглицерин (46,364 мг/г) в качестве липида, Brij
 98 (38,636 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ
 30 (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (25,000 мг/г).

Типичная композиция 52

Композиция 52 содержит фосфатидилглицерин (46,364 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (38,636 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (20,000 мг/г).

Типичная композиция 53

Композиция 53 содержит фосфатидилглицерин (46,098 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (43,902 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (15,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 54

Композиция 54 содержит фосфатидилглицерин (43,537 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (41,463 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 55

Композиция 55 содержит фосфатидилглицерин (45,000 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (45,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 56

Композиция 56 содержит фосфатидилглицерин (59,492 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (30,508 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 57

Композиция 57 содержит фосфатидилглицерин (39,054 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (45,946 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ 5 (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 58

Композиция 58 содержит фосфатидилглицерин (35,854 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (34,146 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 6,5), 10 бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 59

Композиция 59 содержит фосфатидилхолин (50,000 мг/г) в качестве липида, Tween 15 80 (40,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 60

20 Композиция 60 содержит фосфатидилхолин (38,571 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (51,429 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

25 Типичная композиция 61

Композиция 61 содержит фосфатидилхолин (41,954 мг/г) в качестве фосфолипида, Tween 80 (50,546 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве 30 антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 62

Композиция 62 содержит фосфатидилхолин (42,632 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (47,368 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 63

Композиция 63 содержит фосфатидилхолин (46,098 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,902 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 64

Композиция 64 содержит фосфатидилхолин (39,721 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,279 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 65

Композиция 65 содержит фосфатидилхолин (44,198 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,802 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 66

Композиция 66 содержит фосфатидилхолин (46,453 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (51,047 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Композиция 67 содержит фосфатидилхолин (51,221 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,779 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 68

Композиция 68 содержит фосфатидилхолин (54,167 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,333 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 69

Композиция 69 содержит фосфатидилхолин (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 69 представляет собой эмульсию.

Типичная композиция 70

Композиция 70 содержит фосфатидилхолин (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 70 представляет собой суспензию.

Типичная композиция 71

Композиция 71 содержит фосфатидилхолин (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Композиция 72 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 72 представляет собой эмульсию.

Типичная композиция 73

Композиция 73 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 73 представляет собой суспензию.

Типичная композиция 74

Композиция 74 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 75

Композиция 75 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 76

Композиция 76 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензалкония хлорид (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 77

Композиция 77 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 78

Композиция 78 содержит фосфатидилхолин (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензалкония хлорид (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 79

Композиция 79 содержит фосфатидилхолин (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 80

Композиция 80 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 81

Композиция 81 содержит фосфатидилхолин (40,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 82

Композиция 82 содержит фосфатидилхолин (44,444 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (55,556 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 83

Композиция 83 содержит фосфатидилхолин (64,440 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 84

Композиция 84 содержит фосфатидилхолин (54,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (36,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 5,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 85

Композиция 85 содержит фосфатидилхолин (50,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (40,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 86

Композиция 86 содержит фосфатидилхолин (48,611 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,889 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 87

Композиция 87 содержит фосфатидилхолин (46,575 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 87 представляет собой эмульсию.

Типичная композиция 88

Композиция 88 содержит фосфатидилхолин (46,575 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 88 представляет собой суспензию.

15 Типичная композиция 89

Композиция 89 содержит фосфатидилхолин (46,575 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВУТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 90

Композиция 90 содержит фосфатидилхолин (50,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (40,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 91

Композиция 91 содержит фосфатидилхолин (94,444 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (75,556 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ

(0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 92

Композиция 92 содержит фосфатидилхолин (46,712 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,288 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 93

Композиция 93 содержит фосфатидилхолин (48,889 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (39,111 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

15 Типичная композиция 94

Композиция 94 содержит фосфатидилхолин (39,721 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,279 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,25 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 95

Композиция 95 содержит фосфатидилхолин (90,000 мг/г) в качестве липида, фосфатный буфер (pH 6,5), бензиловый спирт или парабен в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 96

Композиция 96 содержит фосфатидилхолин (68,700 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (8,500 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 7,5), ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества,

глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (1,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (36,51 мг/г).

Типичная композиция 97

Композиция 97 содержит фосфатидилхолин (71,460 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (4,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 7,5), ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (35,000 мг/г).

10 Типичная композиция 98

Композиция 98 содержит фосфатидилхолин (71,460 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (4,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 7,8), ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (35,000 мг/г).

Типичная композиция 99

Композиция 99 содержит фосфатидилхолин (71,460 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (4,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 7,8), ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (15,000 мг/г).

Типичная композиция 100

Композиция 100 содержит фосфатидилхолин (71,460 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (4,720 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 7,5), ВНА (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (50,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (35,000 мг/г).

Типичная композиция 101

Композиция 101 содержит фосфатидилхолин (46,575 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер

(рН 4), ВНТ (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента. Типичная композиция 101 представляет собой эмульсию.

Типичная композиция 102

- 5 Композиция 102 содержит фосфатидилхолин (46,575 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 4), ВНТ (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов и ЭДТА (3,000 мг/г). Типичная композиция 102 представляет собой суспензию.

Типичная композиция 103

- 10 Композиция 103 содержит фосфатидилхолин (54,643 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (30,357 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 4), ВНА (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов, и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 104

- 15 Композиция 104 содержит фосфатидилхолин (39,72 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,279 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,00 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г) в качестве мягчителя, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и
20 этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 105

- Композиция 105 содержит фосфатидилхолин (90,00 мг/г) в качестве липида, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен в качестве противомикробного вещества (5,000 мг/г), ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве
25 антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г) в качестве мягчителя, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 106

- Композиция 106 содержит фосфатидилхолин (46,57 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 4),
30 ВНТ (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов, и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента. Композиция 106 получена в виде эмульсии.

Типичная композиция 107

Композиция 107 содержит фосфатидилхолин (46,57 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (38,425 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 4), ВНТ (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов, и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента. Композиция 107 получена в виде суспензии.

Типичная композиция 108

Композиция 108 содержит фосфатидилхолин (54,64 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (30,357 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (pH 4), ВНА (0,500 мг/г) и метабисульфит натрия (0,200 мг/г) в качестве антиоксидантов, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 109

Композиция 109 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (46,364 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (38,686 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (25,000 мг/г).

Типичная композиция 110

Композиция 110 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (46,364 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (38,636 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (20,000 мг/г).

Типичная композиция 111

Композиция 111 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (46,098 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (43,902 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (pH 4), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (15,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 112

Композиция 112 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (43,537 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (41,463 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (рН 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
5 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 113

Композиция 113 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (45,000 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (45,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
10 ацетатный буфер (рН 5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 114

Композиция 114 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (59,492 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (30,508 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,
15 ацетатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 115

Композиция 115 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (39,054 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (45,946 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
20 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

25 Типичная композиция 116

Композиция 116 содержит фосфатидилглицерин и лизофосфолипид (35,854 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (34,146 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, ацетатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
30 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) в качестве антиоксиданта, глицерин (30,000 мг/г) и ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента.

Типичная композиция 117

Композиция 117 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (50,000 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (40,000 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
5 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 118

Композиция 118 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (38,571 мг/г) в
10 качестве липида, Tween 80 (51,429 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

15 Типичная композиция 119

Композиция 119 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (41,954 мг/г) в качестве фосфолипида, Tween 80 (50,546 мг/г) в качестве поверхностно-активного
вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500
20 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 120

Композиция 120 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (42,632 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (47,368 мг/г) в качестве поверхностно-активного
25 вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 121

30 Композиция 121 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (46,098 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,902 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества,

фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

5 Типичная композиция 122

Композиция 122 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (39,721 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,279 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 123

Композиция 123 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (44,198 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (50,802 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 124

Композиция 124 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (46,453 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (51,047 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 125

Композиция 125 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (51,221 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,779 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 126

Композиция 126 содержит фосфатидилхолин (54,167 мг/г) в качестве липида, Tween 80 (43,333 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного
 5 вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).

Типичная композиция 127

Композиция 127 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (66,440 мг/г) в
 10 качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 69 представляет
 15 собой эмульсию.

Типичная композиция 128

Композиция 128 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве
 20 противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г). Типичная композиция 70 представляет собой суспензию.

Типичная композиция 129

Композиция 129 содержит фосфатидилхолин и лизофосфолипид (66,440 мг/г) в качестве липида, Brij 98 (23,560 мг/г) в качестве поверхностно-активного вещества, фосфатный буфер (рН 6,5), бензиловый спирт или парабен (5,000 мг/г) в качестве противомикробного вещества, ВНТ (0,200 мг/г) и метабисульфит натрия (0,500 мг/г) в качестве антиоксидантов, глицерин (30,000 мг/г), ЭДТА (3,000 мг/г) в качестве
 25 хелатирующего агента и этанол (30,000 мг/г).
 30

Будет понятно, что точные количества компонентов формулы можно слегка регулировать, не отступая от объема настоящего изобретения. Например, в каждой из

упомянутых выше композиций количество противомикробного вещества составляет где-то от примерно 1 мг/г до примерно 15 мг/г или примерно от 5 мг/г до примерно 12 мг/г, или 5,25 мг/г, 6 мг/г, 7 мг/г, 8 мг/г, 9 мг/г, 10 мг/г или 10,25 мг/г. Кроме того, противомикробное вещество может представлять собой комбинацию ингредиентов, например, бензилового спирта и парабенов (например, этил и/или пропил).

Типичные композиции 1-129 могут также включать загустители, такие как пектин, ксантановая камедь, гель НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза), метилцеллюлоза или карбопол.

10 Пример 2

Данный эксперимент проводили на самках бесшерстных крыс CD® возраста 6 недель (Charles River labs).

Деформируемые везикулы, меченные DiO, применяли на коленных суставах четырех бесшерстных крыс в дозе 10 мг на сустав. Тестируемый препарат (10 мг на колено) применяли 2-5 раз в день с интервалами 4 часа в течение 3 дней. Композицию, состоящую из фосфатидилхолина сои (68,7 мг/г), Tween 80 (8,5 мг/г) с образованием везикулярного компонента, которая содержала флуоресцентное соединение DiO, карбопол (12,5 мг/г), консерванты, антиоксиданты и стабилизаторы в воде (816 мг/г), наносили на кожу сустава и давали ей высохнуть. Особо следили за тем, чтобы избежать любого механического повреждения кожи. Животных умерщвляли после последнего применения тестируемого препарата. Одно колено каждого животного разрезали и быстро замораживали в среде Acrytol Mounting (Leica Inc.), которая содержит 10% поливиниловый спирт (PVA). Замороженные срезы толщиной 10 мкм визуализировали и анализировали на предмет DiO-окрашивания и значения плотности синовиальных везикул, как описано ниже.

Для всех собранных суставных тканей делали криосрезы, и их фиксировали (и окрашивали DAPI в целях определения клеточной локализации). Изображения записывали, и на них показана локализация везикул композиции согласно изобретению на фигурах 1 и 2.

30 Примеры 3-5

Шесть клинических испытаний проводили с композицией X на пациентах с остеоартритом колена. Одним критерием эффективности служило изменение ощущения скованности в суставе и функционального статуса у пациентов за период от исходного

уровня до конца исследования. В исследованиях CL-033-III-03 и CL-033-III-06 скованность в суставе оценивали, используя два отдельных параметра, описывающих тяжесть скованности, оба из которых измеряли с использованием 11-балльной цифровой рейтинговой шкалы (NRS) по субшкале скованности инструмента на основе индекса выраженности остеоартрита (версия 3.1) университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC). Измерение функционального статуса проводили во всех шести исследованиях с использованием индекса выраженности остеоартрита (версия 3.1) WOMAC, который состоял из 17 отдельных показателей, описывающих сложность выполнения ежедневной деятельности. Каждый показатель оценивали по шкале VAS или 11-балльной числовой шкале.

В исследованиях CL-033-III-02, CL-033-III-03 и CL-033-III-06 проверяли эффективность и безопасность накожно применяемой композиции X (4,4 г или 2,2 г дважды в день) или кетопрофена в геле Transfersome®, вводимых в течение 12 недель. CL-033-III-03 представляло собой исследование с активным контролем, сравнивающее 12 недель применения композиции X (4,4 г или 2,2 г дважды в день) с применением целекоксиба (100 мг дважды в день), пероральным применением плацебо или применением кетопрофена в геле Transfersome®.

Исследования CL-033-II-03, CL-033-III-04 и CL-033-III-05 обеспечили дополнительные вспомогательные данные по эффективности и безопасности в отношении комбинированных схем с композицией X. В исследовании CL-033-II-03 оценивали 6-недельное лечение композицией X (4,8 г дважды в день) в комбинации с целекоксибом (100 мг дважды в день) или пероральным применением плацебо, по сравнению с кетопрофеном в геле Transfersome®. В исследовании CL-033-III-04 сравнивали 12-недельное лечение композицией X (4,95 г, 2,65 г и 1,45 г дважды в день) в комбинации с пероральным применением напроксена (500 мг дважды в день) или пероральным применением плацебо, по сравнению с кетопрофеном в геле Transfersome®. CL-033-III-05 представляло собой двойное слепое расширенное исследование CL-033-III-04 продолжительностью 52 недели, во время которого пациенты получали композицию X 4,95 г в комбинации с пероральным применением напроксена (500 мг дважды в день), по сравнению с кетопрофеном в геле Transfersome® вместе с пероральным применением плацебо.

Результаты по эффективности, сообщенные в настоящей заявке, фокусируются на 943 пациентах, которые получали отдельно композицию X.

«Композиция X» представляет собой композицию, представленную ниже, и согласуется с обычной композицией 96, описанной выше:

	Торговое название	Концентрация [мг/г]
	Фосфатидилхолин сои	68,70
	Полисорбат 80	8,50
	Бутилгидрокситолуол (ВНТ)	0,20
5	Динатрия эдетат	1,00
	Метилпарабен	2,50
	Этилпарабен	2,50
	Глицерин	30,00
	Гидроксид натрия	6,30
10	Динатрия гидрофосфат додекагидрат	7,55
	Натрия дигидрофосфат дигидрат	0,61
	Карбопол	12,50
	Линалоол	1,00
	Этанол (96%)	36,51
15	Бензиловый спирт	5,25
	Очищенная вода	816,38
	Метабисульфат натрия	0,50

Пример 3

В исследованиях CL-033-III-03 и CL-033-III-06 оценивали разницу в скованности в
 20 суставах за период от исходного уровня до конца лечения продолжительностью 3 месяца
 отдельно композицией X. Показания скованности в суставах улучшились вплоть до 43,8%
 у 753 пациентов (фигура 3) (CSR CL-033-III-03; CSR CL-033-III-06).

В конце 3-месячного периода лечения в клинических испытаниях, оценивающих
 отдельно композицию X, у 943 пациентов отмечали усиленный функциональный статус
 25 вплоть до 42,3% (фигура 4) (CSR CL-033-III-02; Conaghan et al. 2012; Rother et al. 2012a).
 Качество жизни, оцененное с использованием EURO QoL, улучшилось почти на 40% у
 пациентов, которые получали композицию X в исследовании CL-033-III-02.

Об улучшенном функциональном статусе сообщали в случае отдельно композиции
 X и в комбинации с целекоксибом в конце 6-недельного периода лечения в исследовании
 30 CL-033-II-03 (CSR CL-033-II-03): 10,2% улучшение в случае отдельно композиции X, по
 сравнению с 16,6% в случае комбинации композиция X/целекоксиб ($p=0,01$) и 14,6% в
 случае местного применения кетопрофена в геле Transfersome® ($p=0,077$).

В исследовании CL-033-III-04 как группа композиция X/напроксен, так и группа
 композиция X/плацебо показали улучшения в физиологическом статусе после 3 месяцев

(41,8% и 29,9% соответственно) (CSR CL-033-III-04), и данное улучшение поддерживалось после 52 недель лечения в исследовании CL-033-III-05 (42,3%, по сравнению с 8,6% в случае местного применения кетопрофена в геле Transfersome® [p=0,05]) (CSR CL-033-III-05). Улучшение 36,5% в баллах по психическому здоровью (исследование в области здоровья SF-36) также наблюдали в случае обеих групп исследования, включающих композицию X, в исследовании CL-033-III-04.

Пример 4

Результаты по боли, подвижности суставов и функциональному статусу сравнивали в исследовании CL-033-III-03. Известно, что целекоксиб (Celebrex®) уменьшает боль в ОА и, как считалось, представляет собой соответствующий активный препарат сравнения в данном исследовании, контролирующей систематическую ошибку оценки, обусловленную субъективным фактором, и обеспечивающий контроль для сравнения эффекта лечения композиции X. В исследовании CL-033-III-03 пациентам назначали лечение целекоксибом (100 мг дважды в день), плацебо или активным препаратом сравнения (диклофенак) в течение 6 недель (McKenna et al. 2001).

В конце 3-месячного периода лечения в исследовании CL-033-III-03 композицию X связывали с уменьшением суставной боли (вплоть до 39,8%) и скованности (вплоть до 35,9%) и улучшением функционального статуса (вплоть до 37,0%), которые были сравнимы с эффектами перорального применения целекоксиба (40,4%, 37,9% и 38,2% соответственно) (фигура 5) (CSR CL-033-III-03; Conaghan et al. 2012). Уменьшение боли, достигнутое с помощью композиции X, статистически значимо не уступало пероральному применению целекоксиба, и превосходило пероральное применение плацебо на величину, сходную с величиной целекоксиба (таблица 1). Данные частоты ответа в случае композиции X выгодно отличаются от частот ответа, приведенных для пациентов, которые получали терапию пероральным целекоксибом в течение 12 недель (выраженное в процентах снижение боли WOMAC, функционального статуса и скованности приблизительно 30%, 26% и 26% соответственно [расчетные данные]) в большом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Bensen et al. (1999). Это демонстрирует соответствие между данными по эффективности в отношении композиции X в исследовании CL-033-III-03 и опубликованными данными по целекоксибу.

Таблица 3. Подтверждающий анализ величины эффекта (критерий Манна - Уитни) в отношении боли и функционального статуса WOMAC после 3 месяцев терапии композицией X в исследовании CL-033-III-03. Заранее определенная оценка для доказательства более высокой эффективности составляла $MW > 0,5$. Не меньшую

эффективность по сравнению с целекоксибом тестировали в отношении боли и функционального статуса в эксплораторных и апостериорных анализах с использованием заданной нижней границы эквивалентности $MW = 0,4$.

	2,2 г Композиция Х (n=238)	4,4 г Композиция Х (n=234)	Пероральное применение целекоксиба 100 мг дважды в день (n=233)	Пероральное плацебо, соответствующее целекоксибу (n=227)
Балл по подшкале боли WOMAC				
Величина эффекта, по сравнению с пероральным применением плацебо	MW=0,6006 LB: 0,5404 *p=0,0001	MW=0,5779 LB: 0,5176 *p=0,0019	MW=0,5873 LB: 0,5268 *p=0,0006	—
Величина эффекта, по сравнению с пероральным применением целекоксиба	MW=0,5101 LB: 0,4506 **p=0,3526	MW=0,4897 LB: 0,4299 **p=0,6504	—	—
Балл по подшкале функционального статуса WOMAC				
Величина эффекта, по сравнению с пероральным применением плацебо	MW=0,6054 LB: 0,5452 *p<0,0001	MW=0,5788 LB: 0,5184 *p=0,0017	MW=0,5949 LB: 0,5344 *p=0,0002	—
Величина эффекта, по сравнению с пероральным применением целекоксиба	MW=0,5062 LB: 0,4467 **p=0,4076	MW=0,4829 LB: 0,4232 **p=0,7388	—	—

5 LB, нижняя граница доверительного интервала; MW, критерий Манна – Уитни; SD, стандартное отклонение; WOMAC, университеты Западного Онтарио и Макмастера.

*Р-значения, рассчитанные с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни на основе односторонних 98,75% доверительных интервалов.

**Р-значения представляют тест для доказательства более высокой эффективности.

Пример 5

Результаты мета-анализа изменения относительно исходного уровня по подшкалам боли и функционального статуса на основе индекса выраженности остеоартрита WOMAC из пяти клинических исследований (CL-033-II-03; CL-033-III-02; CL-033-III-03; CL-033-III-04; CL-033-III-06) указывают на то, что эффекты лечения, наблюдаемые в случае композиции X в клинических испытаниях, представляют собой реальные улучшения результатов в случае пациентов с ОА, а не являются лишь обусловленными ответом на плацебо, о чем сообщалось в интервенционных испытаниях по ОА (Zhang et al. 2010).

Изменение относительно исходного уровня боли и функционального статуса на основе индекса выраженности остеоартрита WOMAC из каждого исследования стандартизировали по шкале 0-100. Полученную величину эффекта «до и после» (ES) рассчитывали в виде стандартизированной разницы изменения относительно исходного значения балла по подшкале боли WOMAC в разное время. Результаты сравнивали с данными исследования Zhang et al. (2010), которые исследовали детерминанты ответа на плацебо в мета-анализе 198 рандомизированных исследований ОА.

Таблица 4. Величина эффекта для отдельных исследований и их мета-анализа, оцененная с помощью стандартизированной разницы и 95% CI (доверительных интервалов), применяемых для боли и функционального статуса WOMAC после 6 недель лечения композицией X (анализ ITT, LOCF).

	Стандартная разница	95% CI	N1/N2
Боль			
Объединенные группы с композицией X			
CL-033-II-03	0,6	0,42-0,77	126/126
CL-033-III-02	1,28	1,13-1,42	190/190
CL-033-III-03	1,03	0,94-1,13	472/472
CL-033-III-04	1,08	0,92-1,23	162/162
CL-033-III-06	1,06	0,94-1,18	281/281
Объединенные исследования с	1,04	0,98-1,09	1231/1231

композицией X (Hedges-Olkin)			
Мета-анализ (Zhang et al.)			
Все плацебо	0,54	0,49-0,6	
Местное применение плацебо	0,63	0,47-0,8	
Функциональный статус			
Объединенные группы с композицией X			
CL-033-II-03	0,64	0,46-0,82	127/127
CL-033-III-02	0,88	0,73-1,02	185/185
CL-033-III-03	0,97	0,87-1,05	472/472
CL-033-III-04	0,95	0,80-1,11	162/162
CL-033-III-06	1,01	0,89-1,13	281/281
Объединенные исследования с композицией X (Hedges-Olkin)	0,93	0,87-0,93	1061/1061
Мета-анализ (Zhang et al.)			
Все плацебо	0,49	0,44-0,54	

В исследованиях с использованием расширенной схемы (ES: 1,00 [95% CI: 0,93–1,07]) и у пациентов с высокой (ES: 1,08 [95% CI: 1,00–1,17]) или низкой степенью исходной боли (ES: 1,03 [95% CI: 0,95–1,11]) сообщали о более высоких ES в отношении облегчения боли в случае исследований композиции X, по сравнению с данными Zhang et al. (2010). Эти данные, и величина ES в случае композиции X, демонстрируют малую вероятность того, что ее эффект обусловлен лишь ответом на плацебо.

Пример 6

Проводили опрос среди группы пожилых людей для оценки эффекта композиции X при ее применении людьми, страдающими от артрита, при занятии повседневными делами, и для понимания их мнений о пользе и свойствах композиции.

В итоге, 390 субъектов исследования с ОА набирали для тестирования композиции Х на маркерном суставе. Исходные характеристики указывали на то, что это являлось вполне стандартной выборкой индивидуумов с ОА. Средний возраст респондентов составлял 65 лет, 85% имели сопутствующие заболевания, и 83% сообщали, что имеют ОА в более чем одном суставе. Из выборки включенных в исследование пациентов, составляющей 390 субъектов исследования, группа из 177 субъектов исследования завершила 3-недельное лечение композицией Х. Внутри данной группы средняя исходная боль составляла 6,85, и средняя исходная скованность составляла 5,29, при этом оба показателя измеряли с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (VAS).

Из выборки включенных в исследование пациентов, составляющей 390 субъектов исследования, 334 применяли композицию Х по меньшей мере один раз, и после 1, 2 и 3 недель 333, 248 и 177 субъектов исследования все еще применяли композицию Х соответственно. Возникало множество причин для остановки лечения, включая побочные эффекты (обсуждаемые позже) и израсходование двух тюбиков геля композиции Х.

Несмотря на то, что субъектов исследования просили применять гель только на одном маркерном суставе, 172 (51,5%) сообщали о применении геля на одном или более суставах. Суставы, которые лечили, перечислены в таблице 5.

Таблица 5. Суставы, которые лечили композицией Х

Колено, n (%)	Локоть, n (%)	Запястье, n (%)	Плечо, n (%)	Лодыжка, n (%)	Палец руки, n (%)	Другой, n (%)
222 (66,5)	21 (6,3)	57 (17,1)	59 (17,7)	35 (10,5)	91 (27,2)	87 (26,0)

Внутри всей выборки средняя исходная боль составляла 6,92, и средняя исходная скованность составляла 5,15. Данные значения были сходны с исходными значениями субъектов исследования, которые завершили 3-недельное лечение (6,85 в случае боли и 5,29 в случае скованности), что указывало на то, что субъекты исследования, завершившие 3-недельное лечение, отражали весь набор данных и обеспечивали возможность оценить эффект композиции Х, оказываемый на боль и скованность, у подгруппы субъектов исследования, которые получили 3-недельное лечение.

После трех недель лечения наблюдали уменьшение среднего балла боли на 2,13 (31,1%) и улучшение в среднем балле скованности на 1,52 (28,7%) (фигура 6).

Анализ респондеров

После 3 недель лечения композицией X 73,4% и 57% субъектов исследования сообщали об облегчении боли в своем маркерном суставе на 1 или более баллов или на 2 или более баллов соответственно, в то время как 64,8% и 46,1% субъектов исследования сообщали об улучшении скованности в своем маркерном суставе на 1 или более баллов или на 2 или более баллов, соответственно.

Хотя очень немногие пациенты сообщали о том, когда они первоначально начали наблюдать полезный эффект, более половины (52,8%) сообщило об улучшении на 1 или более баллов после одной недели лечения.

Анализ ответа согласно уровню исходной боли указывал на то, что наиболее выраженные улучшения в боли наблюдали у субъектов исследования с умеренной или более высокой болью на исходном уровне (таблица 6).

Таблица 6: Анализ эффекта согласно исходному уровню боли

Исходная боль	Средний балл исходной боли	Не указаны субъекты исследования	Сред. разница после 3 недель	Сред. разница, выраженная в % от исходного балла
1–4	3,64	28	0,39	10,7
5–7	5,89	65	1,89	32,1
8–10	8,59	84	2,89	33,6

В анализе ответной реакции на композицию 97% респондентов сообщали о том, что композиция X не уступает другим продуктам или лучше их в отношении своих эффектов на боль, в то время как 74% сообщало о том, что она была немного или намного лучше (таблица 7). Похожим образом, в отношении скованности, 99% сообщало о том, что композиция X не уступала другим продуктам ОА или была лучше их, в то время как 67% сообщало о том, что она была немного или намного лучше.

В общем, 94% респондентов сообщали о том, что композиция X одинаково или лучше переносилась, чем другие продукты, в то время как более половины респондентов сообщило о том, что она была немного или намного лучше. Похожую картину наблюдали, когда респондентам задавали вопросы об удобстве применения композиции X, по сравнению с другими продуктами, при этом только 8% сообщало о том, что композиция была хуже других продуктов.

Таблица 7: Мнения респондентов о композиции X, по сравнению с другими продуктами ОА

	Боль (131/177), n (%)	Скованность (124/177), n (%)	Побочные эффекты (108/177), n (%)	Удобство применения (125/177), n (%)
Хуже	4 (3)	1 (1)	6 (6)	10 (8)
Не уступает	31 (24)	40 (32)	44 (41)	53 (42)
Немного лучше	52 (40)	45 (36)	17 (16)	26 (21)
Намного лучше	44 (34)	38 (31)	41 (38)	36 (29)

Положительные результаты данного исследования по данным наблюдений подкрепляют результаты клинических исследований композиции X (примеры 3-5), которые показали, что данное инновационное, немедикаментозное лечение является эффективным и хорошо переносимым для лечения боли и скованности, связанной с ОА. Преимущества композиции X дополнительно отражены в высокой удовлетворенности пациентов, о которой сообщали пациенты, применяющие продукт. Так как композиция X улучшает симптомы ОА без активных фармацевтических ингредиентов, она представляет собой настоящий прорыв в области контроля за данным состоянием, что позволяет с уверенностью применять ее в популяции, для которой широко распространены сопутствующие состояния и применение сопутствующих лекарственных средств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения для лечения боли или сниженной подвижности, связанной с
5 потерей смазки и/или структурной целостности и/или набуханием коллагеновой
структуры, у животного, путем местного нанесения везикулярной композиции на кожу,
окружающую указанную коллагеновую структуру.

2. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения по п. 1, отличающаяся тем, что коллагеновая структура
10 представляет собой хрящ в суставном сочленении.

3. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения по п. 1, отличающаяся тем, что коллагеновая структура
представляет собой сухожилие или связку.

4. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
15 вещество, для применения по п. 2, отличающаяся тем, что потеря смазки и/или
структурной целостности и/или набухание обусловлено разрушением фосфолипидов на
поверхности хряща в суставном сочленении.

5. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения по п. 2, отличающаяся тем, что потеря смазки и/или
20 структурной целостности и/или набухание обусловлено обеднением синовиальной
жидкости фосфолипидами в суставном сочленении.

6. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения по п. 3, отличающаяся тем, что потеря смазки и/или
структурной целостности и/или набухание обусловлено уменьшением количества
25 фосфолипидов между сухожилием или связкой и поверхностью, над которой она
движется.

7. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное
вещество, для применения по любому из п.п. 1-6, где боль или сниженную подвижность
лечат путем восполнения вязкости.

8. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по п. 2 для лечения суставной боли или сниженной подвижности.

5 9. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по п. 2, где боль в суставах или сниженная подвижность связана со снижением количества фосфолипидов в синовиальной жидкости.

10. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по п. 2, где боль в суставах связана с остеоартритом.

10 11. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по п. 3 для лечения тендинита.

12. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по п. 3 для лечения синдрома запястного канала.

15 13. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по любому из п.п. 1-12, где животное является человеком, домашним животным или сельскохозяйственным животным.

14. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по любому из п.п. 1-13, где животное является человеком в возрасте от примерно 45 до примерно 85 лет.

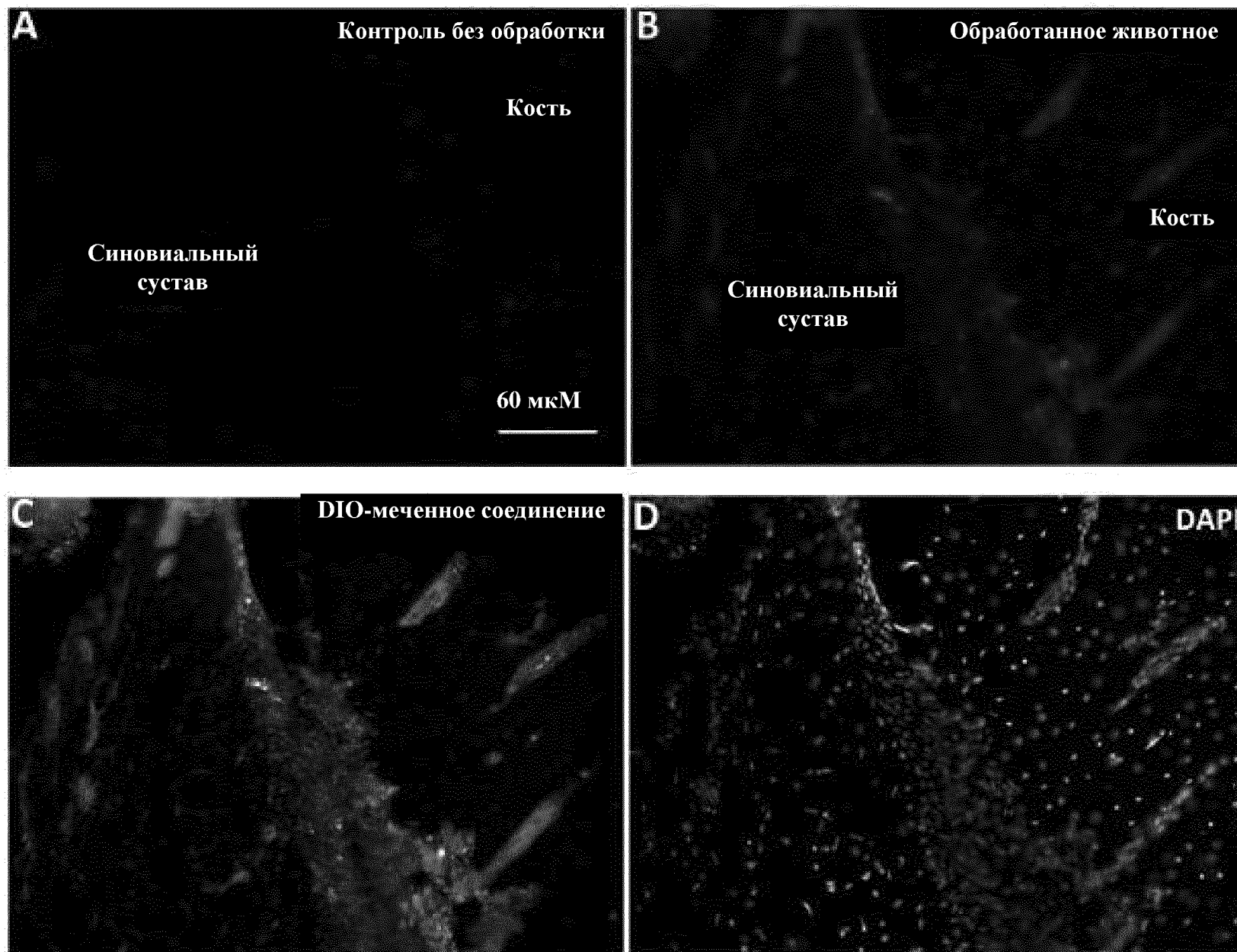
20 15. Везикулярная композиция, содержащая фосфолипид и поверхностно-активное вещество, для применения по любому из п.п. 1-14, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит фармацевтически активного агента.

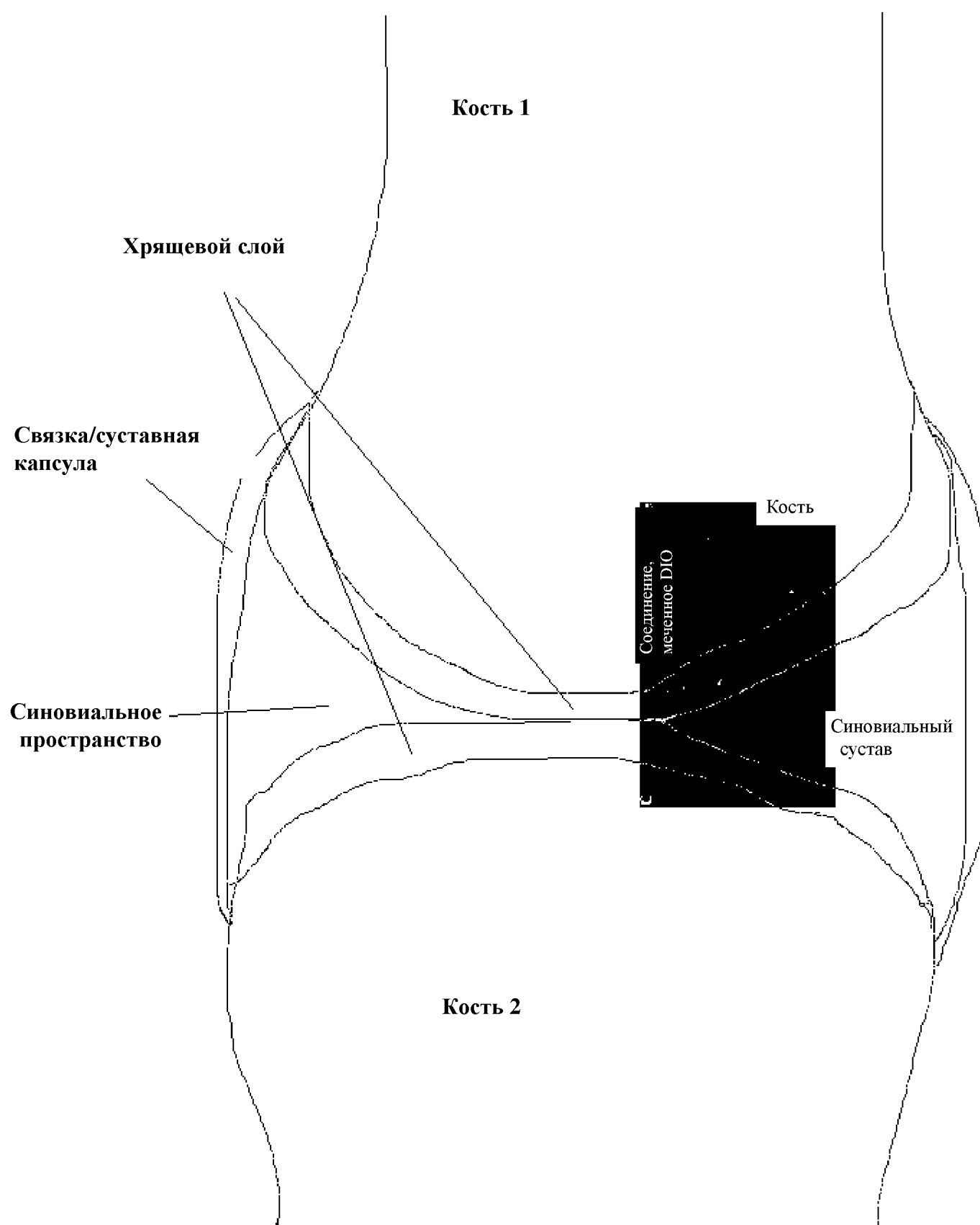
25 16. Способ лечения боли или сниженной подвижности, связанной с потерей смазки и/или структурной целостности и/или набуханием коллагеновой структуры, включающий местное нанесение везикулярной композиции, содержащей фосфолипид и поверхностно-активное вещество, на кожу, окружающую коллагеновую структуру.

17. Способ лечения остеоартрита, синдрома запястного канала или тендинита, включающий местное нанесение везикулярной композиции, содержащей фосфолипид и

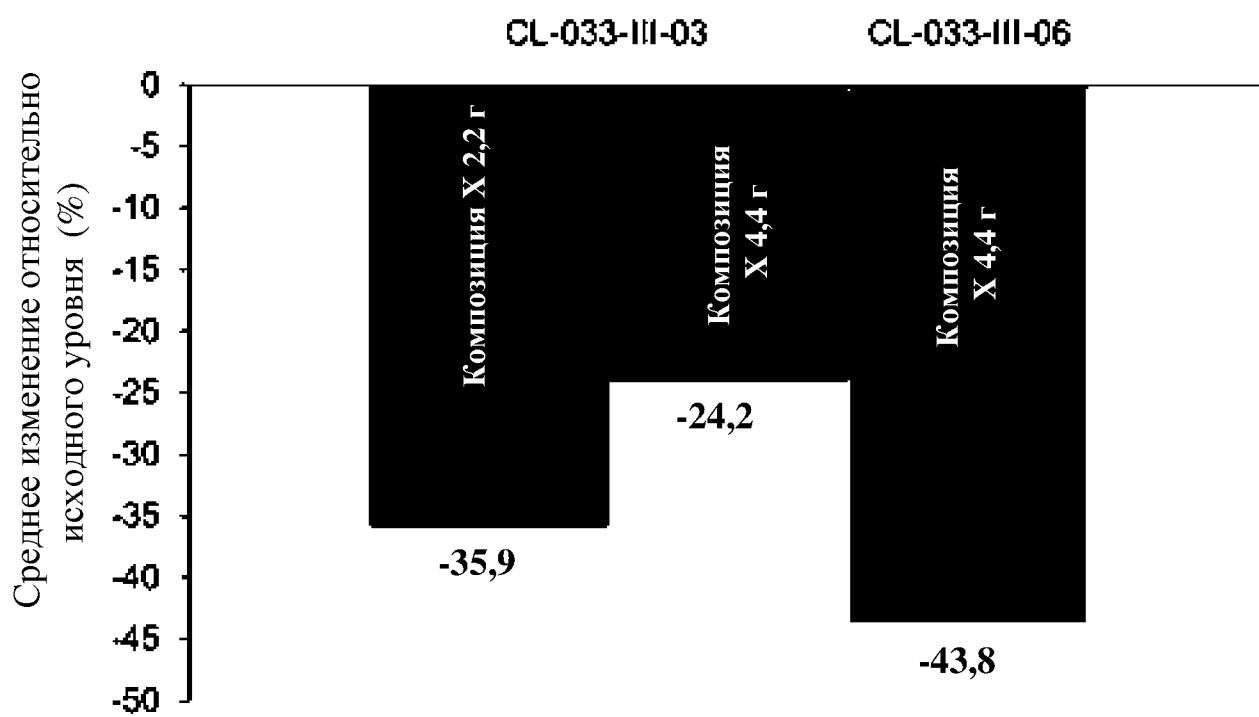
поверхностно-активное вещество, на кожу, окружающую коллагеновую структуру, связанную с остеоартритом, синдромом запястного канала или тендинитом.

Фиг. 1

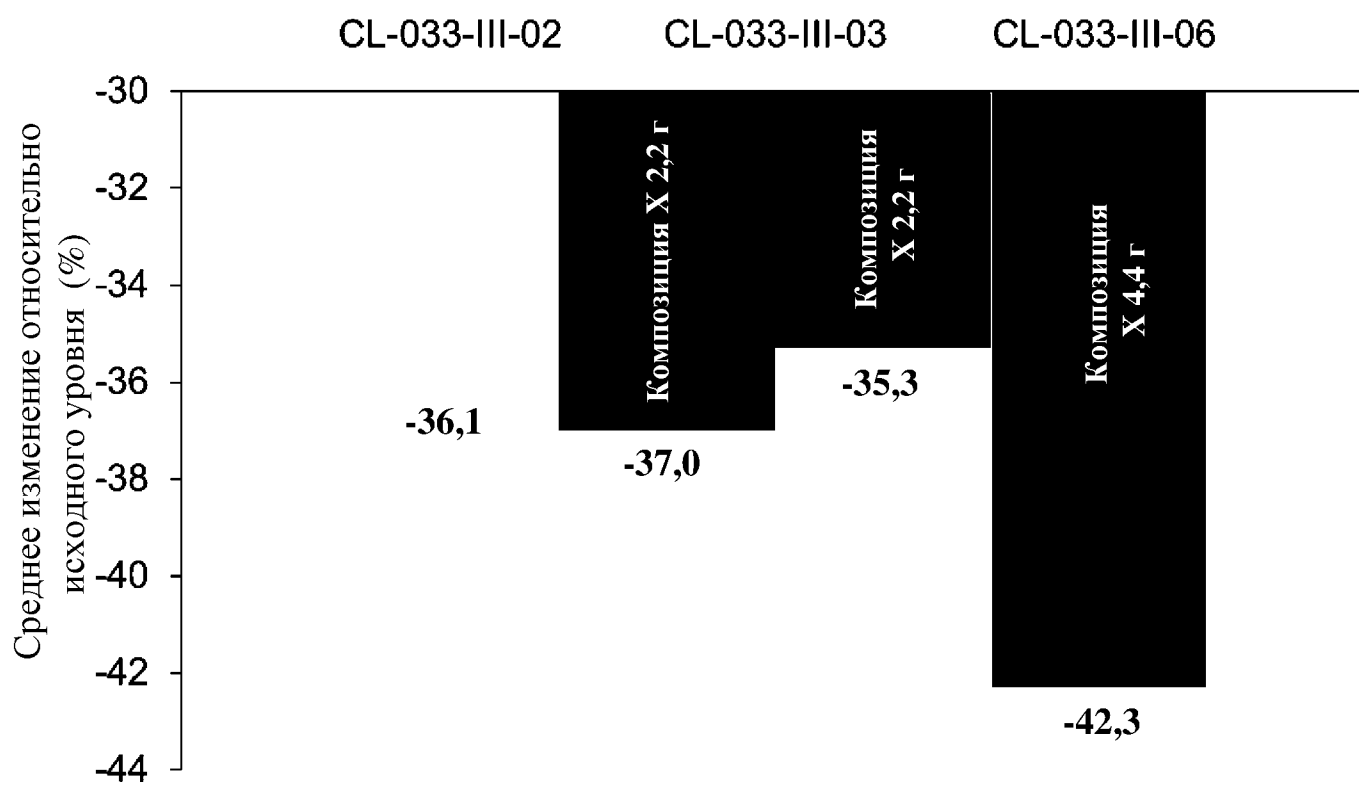




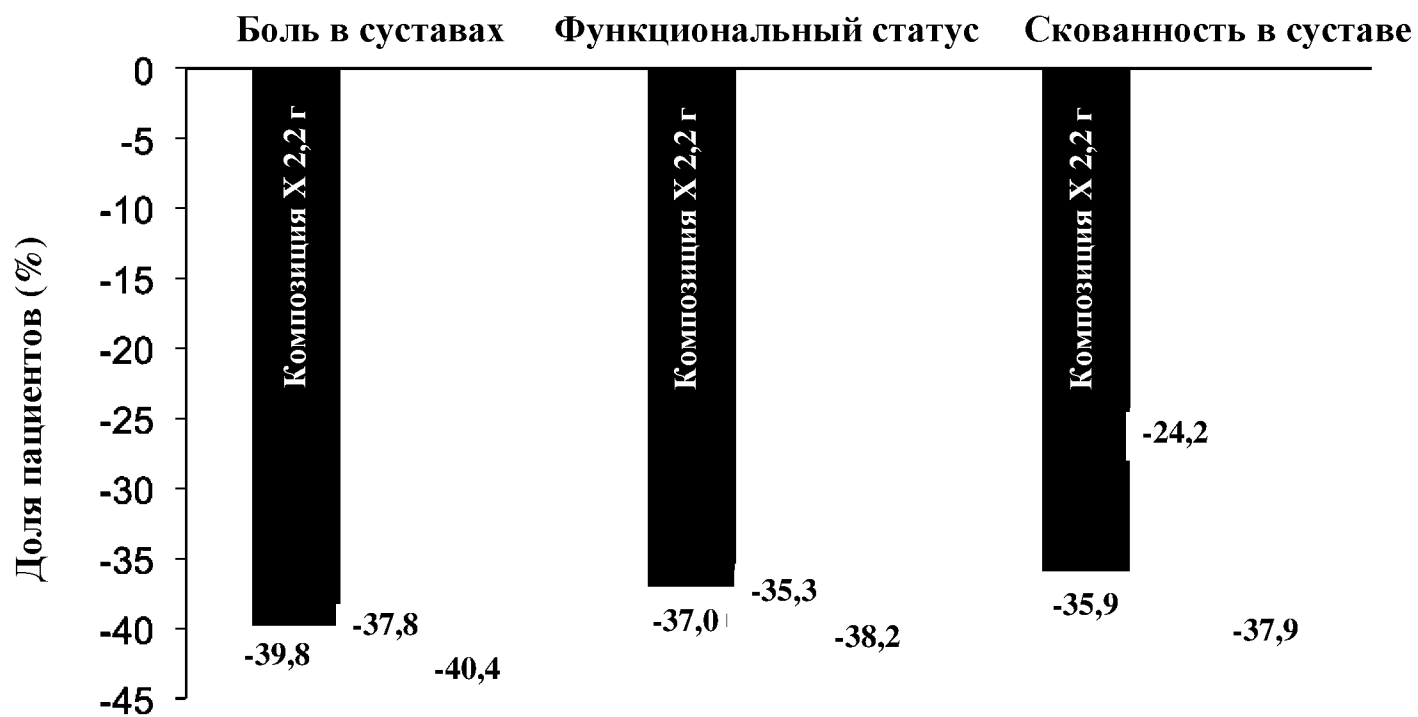
Фиг. 2



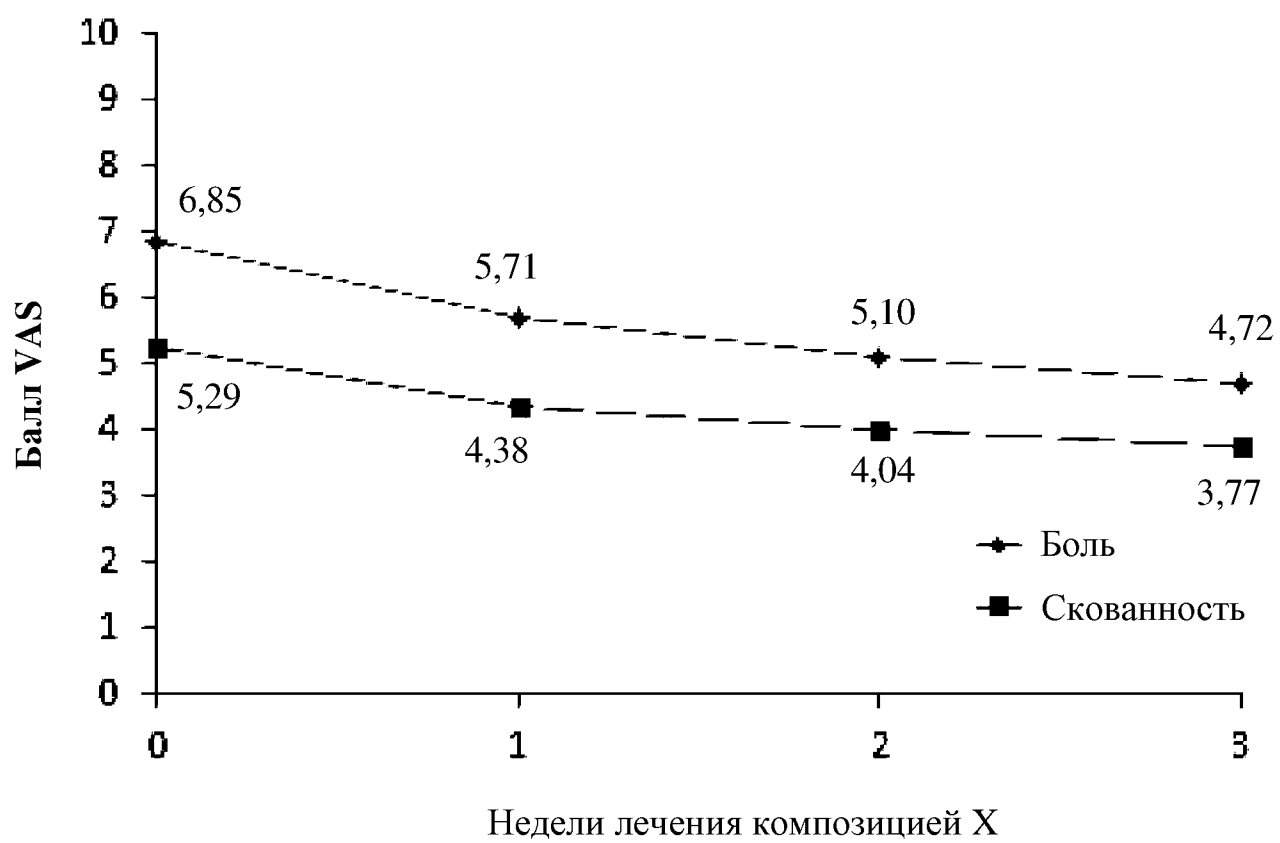
Фиг. 3



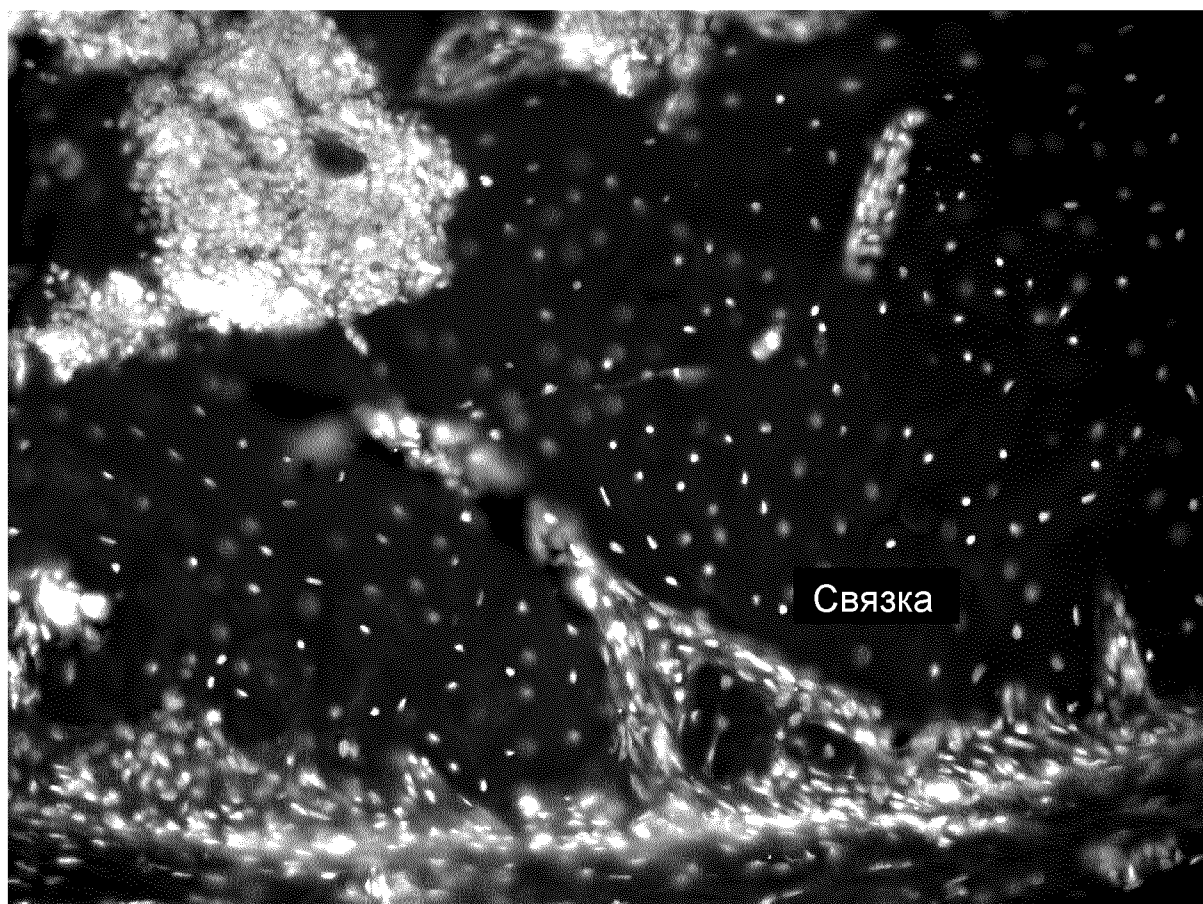
Фиг. 4



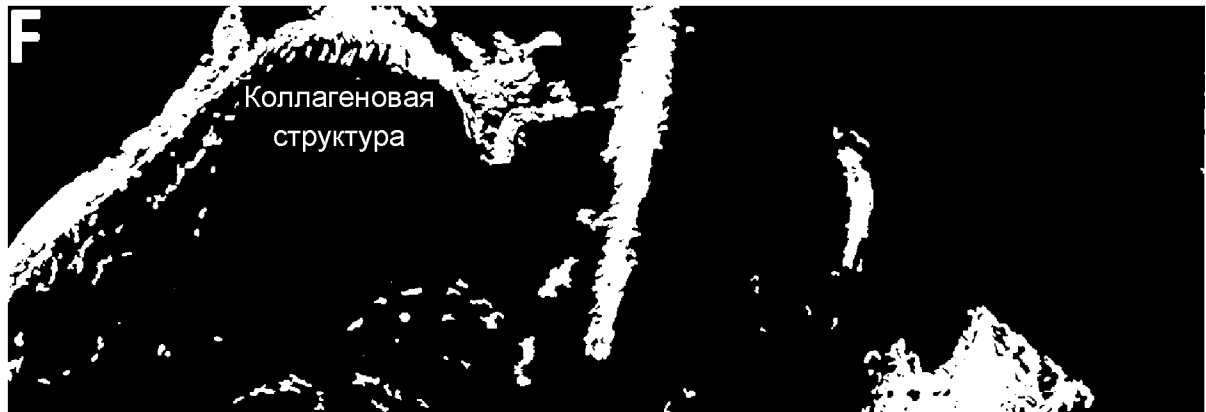
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8