

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290868 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19(22) Дата подачи заявки
2020.09.23(51) Int. Cl. *A61K 9/127* (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 8/14 (2006.01)
A61K 9/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)(54) КОМПОЗИЦИИ ЛИПИДНЫХ ВЕЗИКУЛ С УВЕЛИЧИВАЮЩИМИ
ПРОНИЦАЕМОСТЬ СРЕДСТВАМИ

(31) 62/904,584; 62/904,606

(32) 2019.09.23

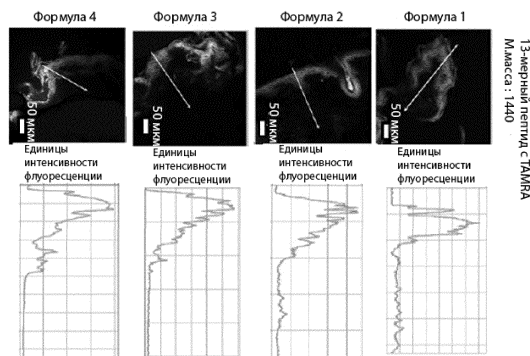
(33) US

(86) PCT/CA2020/051275

(87) WO 2021/056106 2021.04.01

(71) Заявитель:
ДДС РИСЕРЧ ИНК. (СА)(72) Изобретатель:
Фолдвари Марианна (СА)(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции двухфазной липидной везикулы, содержащей липидный бислой, содержащий везикулообразующие липиды; эмульсию "масло-в-воде", стабилизированную одним или более поверхностно-активными веществами; одно или более соединений и одно или более увеличивающих проницаемость средств. Одно или более увеличивающих проницаемость средств включают одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около десяти или менее, отдельно или в сочетании с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более терпенов, алкалоидов, производных салицилатов и поликатионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей двухфазную липидную везикулу, содержащую липидный бислой, содержащий везикулообразующие липиды; эмульсию "масло-в-воде", стабилизированную одним или более поликатионными поверхностно-активными веществами и одно или более соединений.



A1

202290868

202290868

A1

КОМПОЗИЦИИ ЛИПИДНЫХ ВЕЗИКУЛ С УВЕЛИЧИВАЮЩИМИ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СРЕДСТВАМИ

Описание

Родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет одновременно рассматриваемых предварительной патентной заявки США № 62/904606 зарегистрированной 23 сентября 2019 года, и предварительной патентной заявки США № 62/904584 зарегистрированной 23 сентября 2019 года, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область изобретения

[0002] Настоящая технология, в общем, относится к составам липидных везикул для местной доставки терапевтического соединения, где состав липидных везикул включает одно или более увеличивающих проницаемость средств, таких как одно или более поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ 10 или менее.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Барьерные свойства кожи препятствуют проникновению большинства внешних веществ в организм. Свойства большинства лекарственных средств выходят за пределы оптимального диапазона проницаемости, и, таким образом, необходим какой-либо тип энхансера, являющегося терапевтически полезным. Основным барьером, контролирующим доставку белков в кожу, является самый наружный слой кожи, роговой слой (РС). В коже млекопитающих РС (толщиной от 10 до 20 мкм) состоит из мертвых корнеоцитов, которые содержат сшитый кератин и межклеточные липиды, организованных в бислой. Под РС находится жизнеспособный эпидермис (от 50 до 100 мкм), а глубже — дерма (1-2 мм), которая содержит богатое капиллярное русло для всасывания лекарственного средства чуть ниже дермо-эпидермального перехода. Общепринятый предельный размер молекул для пассивной доставки через кожу составляет менее 500 Да. Самостоятельное проникновение молекул выше этой молекулярной массы через интактную кожу чрезвычайно мало.

[0004] Для облегчения диффузии лекарственных средств в кожу или через кожу были разработаны различные подходы к доставке. Усиленное проникновение через кожу может быть достигнуто физическими воздействиями (например, микроиглы, термическая абляция), электрическими воздействиями (например, электропорация, ионофорез) или химическими воздействиями (например, химические энхансеры). Хотя использование физических и электрических воздействий для улучшения проникновения лекарственного средства через кожу показало некоторый успех в улучшении доставки как малых, так и больших молекул, все еще существуют значительные препятствия, которые необходимо преодолеть, прежде чем получить одобрение. Для доставки белков были разработаны более носители для неинвазивной доставки, в основном на основе липидов, такие как липосомы, трансферсомы, нносомы и твердые липидные наночастицы. Однако эти системы доставки смогли доставить лишь ограниченное количество белков в различные слои кожи по сравнению с другими инвазивными методами.

[0005] В патенте США № 5853755 и патенте США № 5993851 описан состав двухфазных липидных везикул и способы их получения. В патенте США № 5993852 описана композиция двухфазных липидных везикул для трансдермального введения иммуногена.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее раскрытие относится к композиции двухфазных липидных везикул, содержащей:

- a) липидные везикулы, каждая из которых содержит липидный бислои, содержащий везикулообразующие липиды,
- b) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и стабилизированную одним или более поверхностно-активными веществами;
- c) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде»;
- d) одно или более увеличивающих проницаемость средств, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде»;

где одно или более повышающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее.

[0007] Настоящая заявка также относится к композиции двухфазных липидных везикул, содержащей:

- a) липидные везикулы, содержащие липидный бислои, содержащий содержащий везикулообразующие липиды,
- b) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и содержащую одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ; и
- c) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде».

[0008] Настоящая заявка также дополнительно относится к способу получения двухфазных липидных везикул по раскрытию, предусматривающему:

- a) получение эмульсии «масло-в-воде», содержащей одно или более поверхностно-активных веществ, путем смешивания масляных компонентов эмульсии «масло-в-воде» с водными компонентами эмульсии «масло-в-воде», где масляные компоненты и/или водные компоненты эмульсии «масло-в-воде» содержат одно или более поверхностно-активных веществ;
- b) растворение везикулообразующих липидов в приемлемом растворителе, отличном от воды;
- c) добавление одного или более соединений и одного или более увеличивающих проницаемость средств к масляным компонентам и/или водным компонентам стадии a), и/или к растворенным везикулообразующим липидам стадии b);
- d) добавление эмульсии «масло-в-воде» к растворенным везикулообразующим липидам; и
- e) смешивание эмульсии «масло-в-воде» и растворенных везикулообразующих липидов в условиях смешивания, эффективных для получения двухфазных липидных везикул, содержащих липидный бислои, включающий везикулообразующие липиды, и эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами.

[0009] Настоящая заявка также дополнительно относится к способу доставки одного или более соединений путем местного введения индивидууму композиции двухфазных липидных везикул по раскрытию на кожу или слизистую оболочку.

[0010] Настоящая заявка также относится к способу улучшения местной доставки одного или более соединений, предусматривающему введение эффективного количества композиции двухфазных липидных везикул по раскрытию на кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму.

[0011] Настоящая заявка также дополнительно относится к способу лечения или профилактики состояний кожи, связанных с избыточной или дефектной выработкой коллагена у индивидуума, предусматривающему введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества

косметической композиции липидных везикул по раскрытию.

[0012] Настоящая заявка также дополнительно относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, поддающегося лечению, путем доставки одного или более терапевтических соединений посредством введения терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций двухфазных липидных везикул по раскрытию местно на кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму.

[0013] Другие отличительные признаки и преимущества настоящей заявки станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что хотя подробное описание и конкретные примеры указывают варианты осуществления раскрытия, но приведены только в качестве иллюстрации, и объем формулы изобретения не должен ограничиваться этими вариантами осуществления, а должен давать максимально широкое толкование, согласующееся с описанием в целом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0014] На фиг. 1 А и В показаны изображения обработанной кожи человека с конфокального микроскопа. На фиг. 1А показаны иллюстративные составы липидных везикул 1-4, содержащие родамин, меченый красным 12-мерный пептид (молекулярная масса пептида около 1200), FITC-инсулин (молекулярная масса инсулина около 6000) и FITC-IgG (молекулярная масса IgG около 150000). На фиг. 1В показано отдельное контрольное исследование с IgG, меченым Alexa 647 (красная флуоресценция), включенным в двухфазные везикулы (сравнительная формула); на срезах кожи выявлена минимальная флуоресценция на всем протяжении эпидермиса и дермы в красном канале, т.е. первая панель (три панели: первая панель: красный канал для Alexa IgG; вторая панель: общее окрашивание ткани (синий ядерный краситель Syto 60); третья панель: объединенное изображение; последняя панель: обработанная плацебо кожа (объединенное изображение красного канала и общего окрашивания ткани)) не демонстрирует фона флуоресценции при настройках, используемых для анализа доставки белка.

[0015] на Фиг. 2 представлены изображения с конфокального микроскопа мышинной кожи, обработанной составами липидных везикул с нуклеиновыми кислотами F-TOM-1-5. Для каждого состава показаны три панели: первая панель: красный канал для экспрессии RFP (виден как светлые участки в эпидермисе и дерме); вторая панель: общее окрашивание ткани (синий ядерный краситель Syto 60); третья панель: объединенное изображение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕЕНИЯ

I. Определения

[0016] Если не указано иначе, определения и варианты осуществления, описанные в этом и других разделах предназначены для применения ко всем вариантам осуществления и аспектам настоящей заявки, описанным в настоящем документе, для которых они являются подходящими, как это будет очевидно специалисту в данной области.

[0017] Варианты осуществления, иллюстративно описываемые в настоящем документе, можно подходящим образом осуществлять при отсутствии какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, не описываемых конкретно в настоящем документе. Таким образом, например, термины «содержащий», «включающий», «содержащийся» и т.д. следует читать широко и без ограничений. Дополнительно, термины и выражения, используемые в настоящем документе, использовали в качестве терминов описания, а не для ограничения, и при использовании таких терминов и выражений нет намерения

исключить любые эквиваленты показанных и описанных признаков или их частей, но установлено, что возможны различные модификации в объеме заявляемой технологии. Кроме того, под фразой «состоящий по существу из» следует понимать те элементы, которые указаны конкретно, и те дополнительные элементы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленной технологии. Фраза «состоящий из» исключает любой не указанный элемент.

[0018] Например, как используются в настоящей заявке и пункте/пунктах формулы изобретения, слова «содержащий» (и любая форма включения, так как «содержать» и «содержит»), «имеющий» (и любая форма наличия, так как «есть» и «имеет»), «включая» (и любая форма включения, так как «включать» и «включает») или «содержащийся» (и любая форма содержания, такая как «содержать» и «содержит»), являются инклюзивными или открытыми и не исключают дополнительных, неупомянутых элементов или стадий способа.

[0019] Термин «состоящий» и его производные, как применяют в настоящем документе, являются закрытыми терминами, которые указывают на наличие указанных признаков, элементов, компонентов, групп, целых чисел, и/или стадий, а также исключают наличие других неуказанных признаков, функций, элементов, компонентов, групп, целых чисел и/или стадий.

[0020] Фраза «состоящий по существу из» следует понимать как включающую те элементы, которые конкретно указаны, и те дополнительные элементы, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленной технологии. Фраза «состоящий из» исключает любой неуказанный элемент.

[0021] Термин «и/или», как применяют в настоящем документе, означает, что перечисленные элементы присутствуют или используются по отдельности или в комбинации. По сути, этот термин означает, что «по меньшей мере, один из» или «один или более» из перечисленных элементов используются или присутствуют. Термин «и/или» в отношении энантимеров, пролекарственных средств, солей и/или их сольватов означает, что соединения по раскрытию существуют как отдельные энантимеры, пролекарственные средства, соли и гидраты, а также в комбинации, например, соль сольвата соединения по раскрытию.

[0022] В вариантах осуществления, включающих «дополнительный» или «второй» компонент или эффект, такой как дополнительное или второе соединение, второе соединение, как применяют в настоящем документе, отличается от других соединений или первого соединения. «Третье» соединение отличается от другого, первого и второго соединения, и далее перечисленные или «дополнительные» соединения аналогичным образом отличаются.

[0023] Как применяют в настоящем документе, «около» будет понятно специалистам в данной области и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором его используют. Если есть случаи использования термина, которые не являются ясными для данной области, учитывая контекст, в котором его используют, «около» будет означать до плюс-минус 10% от конкретного термина.

[0024] Использование терминов, указывающих на единственное и множественное число и аналогичных ссылок относительно описания элементов (особенно в отношении следующих пунктов формулы изобретения), должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если в настоящем документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в настоящем документе просто предназначено для использования в качестве сокращенного способа индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, подпадающее под действие настоящего документа, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было индивидуально процитировано в настоящем документе. Все способы, описываемые в настоящем документе, можно проводить в любом

подходящем порядке, если в настоящем документе не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту. Использование любых примеров или иллюстративных формулировок (например, «таких как»), представленных в настоящем документе, предназначено просто для лучшего освещения вариантов осуществления и не налагает ограничения на объем формулы изобретения, если не указано иное. Никакая формулировка в описании не должна толковаться как указывающая на любой элемент, не заявленный в формуле изобретения, как на существенный.

[0025] Термин «гидрофильный», как применяют в настоящем документе, относится к соединению или к добавке, которые являются по существу растворимыми в воде, диспергируемыми в воде или в общем способными поглощать и/или передавать воду.

[0026] Термин «гидрофобный», как применяют, относится к соединению или к добавке, которые являются по существу нерастворимыми или диспергируемыми в воде.

[0027] Термины «нуклеиновая кислота» или «олигонуклеотид», как применяют в настоящем документе, означают два или более ковалентно связанных нуклеотидов. Если в контексте явно не указано иное, термин, как правило, в качестве неограничивающих примеров включает дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК), которые могут быть одноцепочечными (оц) или двухцепочечными (дц). Например, молекулы нуклеиновой кислоты или полинуклеотиды по раскрытию могут состоять из одноцепочечной и двухцепочечной ДНК, ДНК, представляющей собой смесь одноцепочечных и двухцепочечных областей, одноцепочечной и двухцепочечной РНК, и РНК, представляющей собой смесь одноцепочечных и двухцепочечных областей, гибридных молекул, состоящие из ДНК и РНК, которые могут быть одноцепочечными или, как правило, двухцепочечными или смесью одно- и двухцепочечных областей. Кроме того, молекулы нуклеиновой кислоты могут состоять из трехцепочечных участков, включающих РНК или ДНК или как РНК, так и ДНК. Термин «олигонуклеотид», как применяют в настоящем документе, обычно относится к нуклеиновым кислотам длиной до 200 пар оснований и они могут быть одноцепочечными или двухцепочечными. В настоящем документе предлагаются последовательности, которые могут быть последовательностями ДНК или последовательностями РНК или гибридными последовательностями, однако следует понимать, что предлагаемые последовательности охватывают как ДНК, так и РНК, а также комплементарные последовательности РНК и ДНК, если контекст явно не указывает на иное. Например, подразумевается, что последовательность 5'-GAATCC-3' включает 5'-GAAUCC-3', 5'-GGATTC-3' и 5'GGAUUC-3'. Нуклеиновая кислота или олигонуклеотид могут содержать природные основания, включая аденин, гуанин, цитозин, тимидин и урацил. Последовательность также может содержать модифицированные основания. Примеры таких модифицированных оснований включают аза- и деазааденин, гуанин, цитозин, тимидин и урацил, и ксантин и гипоксантин, а также другие. Термин «выделенный последовательности нуклеиновой кислоты», как применяют в настоящем документе, относится к нуклеиновой кислоте, по существу свободной от клеточного материала или среды для культивирования, когда ее получают с помощью способов рекомбинантной ДНК или химических предшественников, или других химических веществ при химическом синтезе. Выделенная нуклеиновая кислота также по существу свободна от последовательностей, которые естественным образом фланкируют нуклеиновую кислоту (т.е. последовательностей, расположенных на 5' и 3'-концах нуклеиновой кислоты), из которых получают нуклеиновую кислоту. Нуклеиновая кислота может быть, например, плазмидной ДНК, вирусным вектором, голой ДНК, РНК, гибридами ДНК/РНК и синтетическими нуклеиновыми кислотами и т.п.

[0028] Как применяют в настоящем документе, термины «пептид», «полипептид» и «белок» относятся к любой цепи из двух или более природных или неприродных остатков аминокислот, независимо

от посттрансляционных модификаций (например, гликозилирования или фосфорилирования). Полипептиды, включенные в двухфазные везикулы по настоящему раскрытию, могут включать, например, от 3 до 3500 остатков природных или неприродных аминокислот. Включены белки, которые представляют собой одиночную полипептидную цепь и мультисубъединичные белки (например, состоящие из двух или более полипептидов).

[0029] Термин «аминокислота» включает все природные аминокислоты, а также модифицированные L-аминокислоты. Атомы аминокислот могут, например, включать разные изотопы. Например, аминокислоты могут включать дейтерий вместо водорода, азот-15 вместо азота-14, и углерод-13 вместо углерода-12 и другие подобные изменения.

[0030] «Иммуноген», как применяют в настоящем документе, означает вещество, которое при введении индивидууму провоцирует иммунный ответ и вызывает выработку антител, активацию лимфоцитов или других реакционноспособных иммунных клеток, направленных против антигенной части иммуногена.

[0031] Термин «антитело», как применяют в настоящем документе, включает в себя моноклональные антитела, поликлональные антитела, одноцепочечные, гуманизированные и другие химерные антитела, а также их связывающие фрагменты. Антитело может происходить из рекомбинантных источников и/или продуцироваться у трансгенных животных. Также включены антитела человека, которые можно получить с помощью биохимических методов или выделить из библиотеки. Гуманизированное или химерное антитело может содержать последовательности одного или более чем одного изотипа или класса.

[0032] Термин «связывающий фрагмент» применяют в настоящем документе для обозначения участка или части антитела или цепи антитела, содержащих меньше аминокислотных остатков, чем интактное или полное антитело или цепь антитела, и которые связывают антиген или конкурируют с интактными антителами. Иллюстративные связывающие фрагменты в качестве неограничивающих примеров включают Fab, Fab', F(ab')₂, scFv, dsFv, ds-scFv, димеры, нанотела, миниантитела, диатела и их мультимеры. Фрагменты можно получать с помощью химического или ферментативного анализа интактных или полных антител или цепи антител. Фрагменты также можно получать рекомбинантным путем. Например, фрагменты F(ab')₂ можно получать, обработав антитело пепсином. Полученный фрагмент F(ab')₂ можно обработать, чтобы восстановить дисульфидные мостики, чтобы получить фрагменты Fab'. Расщепление папаином может привести к получению фрагментов Fab. Fab, Fab' и F(ab')₂, scFv, dsFv, ds-scFv, димеры, миниантитела, диатела, фрагменты биспецифического антитела и другие фрагменты также могут быть получены способами рекомбинантной экспрессии.

[0033] Кроме того, определения и варианты осуществления, описанные в конкретных разделах, предназначены для применения с другими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, для которых они подходят, как будет понятно специалисту в данной области. Например, в следующих частях более подробно определены различные аспекты. Каждый определенный таким образом аспект можно комбинировать с любым другим аспектом или аспектами, если прямо не указано иное. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или выгодный, можно комбинировать с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или выгодные.

[0034] Термин «композиция/композиции по настоящему раскрытию», как применяют в настоящем документе, представляет собой композицию, содержащую двухфазные липидные везикулы, описываемые в настоящем документе.

[0035] Термин «увеличивающие проницаемость средства», как применяют в настоящем документе,

относится к одному или более неионным поверхностно-активным веществам, имеющим гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) около 10 или менее или поликатионным поверхностно-активным веществам. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее в комбинации с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более терпенов, алкалоидов, салицилатных производных и поликатионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний.

[0036] Термин «захваченный», как применяют в настоящем документе, относится к нековалентной ассоциации упомянутого средства с липидным бислоем или бислоями двухфазной липидной везикулы, центральным ядром двухфазной липидной везикулы и/или пространством или промежутками между соседними бислоями двухфазной липидной везикулы.

[0037] Термин «двухфазная липидная везикула», как применяют в настоящем документе, относится к везикуле, центральное ядро которой заполнено эмульсией «масло-в-воде», состоящей из непрерывной водной фазы и диспергированной гидрофобной, гидрофильной или масляной фаз. В одном из вариантов осуществления промежутки между соседними бислоями двухфазной липидной везикулы также могут быть заняты эмульсией.

[0038] Термин «эмульсия», как применяют в настоящем документе, относится к смеси двух несмешивающихся веществ.

[0039] Термин «бислои», как применяют в настоящем документе, относится к структуре, состоящей из амфифильных липидных молекул, расположенных в два молекулярных слоя, с гидрофобными хвостами на внутренней поверхности и полярными головными группами на внешней поверхности.

[0040] Термин «местное введение» или «местная доставка», как применяют в настоящем документе, означает соединения для интрадермальной, трансдермальной и/или трансмукозальной доставки путем введения композиции, содержащей соединение или соединения, в кожу и/или слизистую оболочку.

[0041] Термин «димерные поверхностно-активные вещества», как применяют в настоящем документе, относится к молекуле поверхностно-активного вещества, которая содержит более одного гидрофобного хвоста, и каждый гидрофобный хвост имеет гидрофильную головку, где гидрофобные хвосты или гидрофильные головки соединены между собой спейсерной группой. Гидрофобные хвосты могут быть одинаковыми или разными. Точно так же гидрофильные головки могут быть одинаковыми или разными. Гидрофильные головки могут быть анионными, катионными или нейтральными.

[0042] Значение термина «ГЛБ» или «гидрофильно-липофильный баланс» относится к стандартному ГЛБ по Griffin, J. Soc. Cosm. Chem., vol. 5, 249 (1954), где указаны степени гидрофильности и липофильности поверхностно-активных веществ.

[0043] Термин «индивидуум», как применяют в настоящем документе, включает всех представителей царства животных, включая млекопитающих, и соответствующим образом относится к людям. Таким образом, способы и применение настоящей заявки применимы как к терапии человека, так и для косметического и ветеринарного использования.

[0044] Термин «лечить» или «лечение», как применяют в настоящем документе и, как это хорошо понимают в данной области, означает подход к получению полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желаемые клинические результаты в качестве неограничивающих примеров включают облегчение или улучшение состояния одного или более симптомов или состояний, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния

заболевания, предотвращение распространения заболевания, отсрочку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение состояния или облегчение состояния болезни, уменьшение частоты рецидивов заболевания и ремиссию (частичную или полную), обнаруживаемые или необнаруживаемые. «Лечить» и «лечение» могут также означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Термины «лечить» и «лечение» в том виде, в котором их применяют в настоящем документе, также включают профилактическое лечение. Например, индивидуума с заболеванием или нарушением кожи можно лечить, чтобы предотвратить прогрессирование. Лечение предусматривает введение индивидууму терапевтического количества одного или более соединений по раскрытию и необязательное состоит из одного введения или альтернативно включает серию введений.

[0045] Как применяют в настоящем документе, термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означает количество эффективное в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата. Термины «лечить», «леченный» и «лечение», как применяют в настоящем документе и хорошо понимают в данной области, означают подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. «Лечить», «леченный» и «лечение» также могут означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. «Лечить», «леченный» и «лечение», как применяют в настоящем документе, также включают профилактическое лечение.

[0046] В тех случаях, когда характеристики или аспекты по раскрытию описаны в отношении групп Маркуша, специалистам в данной области понятно, что раскрытие также описано в отношении любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

[0047] Кроме того, определения и варианты осуществления, описанные в конкретных разделах, предназначены для применения к другим описанным вариантам осуществления в настоящем документе, для которых они подходят, как будет понятно специалисту в данной области. Например, в следующих частях более подробно определены различные аспекты. Каждый определенный таким образом аспект можно комбинировать с любым другим аспектом или аспектами, если прямо не указано иное. Например, любую комбинацию членов любой группы можно объединять и необязательно объединять с любой другой подгруппой членов. В частности, любой признак, указанный как предпочтительный или выгодный, можно объединять с любым другим признаком или признаками, указанными как предпочтительные или выгодные.

[0048] Как понимает специалист в данной области, для любых целей, особенно в отношении предоставления письменного описания, все диапазоны, описываемые в настоящем документе, также охватывают их любые возможные поддиапазоны и комбинации поддиапазонов. Любой перечисленный диапазон легко признать достаточно описывающим и позволяющим разбить этот же диапазон, по меньшей мере, на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые и т.д. В качестве неограничивающего примера каждый диапазон, обсуждаемый в настоящем документе, может быть легко разбит на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т.д. Как будет также понятно специалисту в данной области, все формулировки, такие как «до», «по меньшей мере», «более чем чем», «менее чем» и т.п., включают цитируемое число и относятся к диапазонам, которые затем могут быть разбиты на поддиапазоны, как указано выше. Наконец, как будет понятно специалисту в данной области, диапазон включает каждый отдельный член.

II. Композиции по настоящему раскрытию

[0049] Заявитель показал, что двухфазные фосфолипидные везикулы, характеризующиеся фосфолипидными бислоями, которые изолируют стабилизированную эмульсию «масло-в-воде» и

соединение, которое содержит одно или более увеличивающих проницаемость средств, добавленное к фосфолипидным бислоям или к стабилизированной эмульсии «масло-в-воде», или обе части системы доставки (например, композиции и/или другие продукты, содержащие двухфазные везикулы, описываемые в настоящем документе) обеспечивают усиленное проникновение соединений через кожу.

[0050] Заявитель показал, что определенные увеличивающие проницаемость средства и комбинации увеличивающих проницаемость средств и соединений, относящиеся к другим комбинациям, можно использовать для более эффективной доставки большего количества соединений (например, в миллиграммах) в количество кожи (например, в граммах).

[0051] Соединения с увеличивающими проницаемость средствами можно выбирать из широкого спектра соединений, широко известных как усилители впитывания сами по себе. В одном из вариантов осуществления заявитель показал, что увеличивающие проницаемость средства, такие как неионные поверхностно-активные вещества, характеризующиеся гидрофильно-липофильным балансом («ГЛБ») 10 или менее, или отдельно или в комбинации с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, такими как терпены, алкалоиды, салицилатные производные, поликатионные (например, дикатионовые, трикатионовые и т.д.) поверхностно-активные вещества, такие как димерные катионные поверхностно-активные вещества или поликатионные аминокислоты, или их сочетания обеспечивают улучшенное проникновение соединений через кожу по сравнению с другими такими же или подобными композициями, отличающихся отсутствием одного или более увеличивающих проницаемость средств.

[0052] В другом варианте осуществления заявитель продемонстрировал, что поликатионные поверхностно-активные вещества, такие как, такие как димерные дикатионные поверхностно-активные вещества или поликатионные аминокислоты, усиливают проникновение соединений через кожу в отличие от других подобных или аналогичных композиций, отличающихся наличием монокатионного поверхностно-активного вещества вместо поликатионного поверхностно-активного вещества.

[0053] Таким образом, настоящая заявка относится к композиции двухфазных липидных везикул, содержащей:

а) липидные везикулы, каждая из которых содержит липидный бислой, содержащий везикулообразующие липиды,

б) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и стабилизированную одним или более поверхностно-активными веществами;

в) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем или эмульсией «масло-в-воде» двухфазных везикул; и

г) одно или более увеличивающих проницаемость средств, захваченных липидным бислоем или эмульсией «масло-в-воде» двухфазных везикул,

где одно или более повышающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее.

[0054] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул представляет собой косметическую композицию. В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул представляет собой фармацевтическую композицию.

[0055] В одном из вариантов осуществления предлагается фармацевтическая композиция (описываемая в настоящем документе как композиция липидных везикул) для местного введения терапевтического соединения для достижения местной доставки, композиция, содержащая липидные

везикулы, эмульсию «масло-в-воде», терапевтическое соединение и одно или более увеличивающих проницаемость средств; где липидная везикула содержит внешний липидный бислои, эмульсия «масло-в-воде» покрыта внешним липидным бислоем, терапевтическое соединение представляет собой, например, низкомолекулярный пептид или белок и одно или более увеличивающих проницаемость средств увеличивает количество терапевтического соединения, которое впитывается в количество кожи по сравнению с композицией с отсутствием одного или более увеличивающих проницаемость средств.

[0056] Заявитель показал, что липидные везикулы можно формулировать так, чтобы они содержали соединение, и/или увеличивающие проницаемость средства, избирательно включенные в липидные бислои и/или эмульсию «масло-в-воде» на разных стадиях производства двухфазных липидных везикул. Соединение, например, можно добавлять только к эмульсии «масло-в-воде», только к компонентам липидного бислоя или как к эмульсии «масло-в-воде», так и к липидному бислою при образовании двухфазных липидных везикул. Аналогично, одно или более увеличивающих проницаемость средств, можно добавлять только к эмульсии «масло-в-воде», только к липидным бислоям или как к эмульсии «масло-в-воде», так и к липидным бислоям во время образования двухфазных липидных везикул.

[0057] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул предназначена для местной доставки одного или более соединений. В одном из вариантов осуществления местная доставка предназначена для интрадермальной, трансдермальной, слизистой или трансмукозальной доставки.

[0058] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул содержит суспензию двухфазных липидных везикул.

[0059] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств захватываются эмульсией «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01% масс. до около 20% масс. одного или более увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,1% масс. до около 10% масс. одного или более увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,5% масс. до около 9% масс., около от 0,5% масс. до около 8% масс., около от 0,5% масс. до около 7% масс., около от 1% масс. до около 6% масс., около от 1% масс. до около 5% масс., около от 1% масс. до около 4% масс., около от 1% масс. до около 3% масс. или около от 1% масс. до около 2% масс. одного или более увеличивающих проницаемость средств.

[0060] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств захватываются липидным бислоем липидной везикулы. В одном из вариантов осуществления композиция липидного бислоя липидных везикул содержит от 0,1% масс. до 20% масс. одного или более увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления липидный бислои содержит от 0,1% масс. до 10% масс. одного или более увеличивающих проницаемость кожи средств. В одном из вариантов осуществления липидный бислои двухфазной липидной везикулы содержит около 7% масс. одного или более увеличивающих проницаемость кожи средств. В одном из вариантов осуществления липидный бислои липидной везикулы содержит около 10% масс., около 9% масс., около 8% масс., около 7% масс., около 6% масс., около 5% масс., около 4% масс. масс., около 3% масс., около 2% масс., около 1% масс., около 0,5% масс. или около 0,1% масс. одного или более увеличивающих проницаемость кожи средств.

[0061] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств

захватываются как липидным бислоем, так и эмульсией «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул.

[0062] В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее и выбранных из одного или более из полиэтиленгликолевых эфиров жирных спиртов, сорбитановых сложных эфиров, полисорбатов, сорбитановых сложных эфиров и полиэтиленгликолевых сложных эфиров жирных кислот и их сочетаний.

[0063] В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов выбраны из Ceteth-2[®], Steareth-2[®], Oleth-2[®], Oleth-3[®] и Oleth-5[®] и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов выбраны из Oleth-2[®], Oleth-3[®] и Oleth-5[®]. В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов представляют собой Oleth-2[®].

[0064] В одном из вариантов осуществления сорбитановые сложные эфиры выбраны из монолаурата сорбитана, монопальмитата сорбитана, моностеарата сорбитана, моноолеата сорбитана, триолеата сорбитана, сесквиолеата сорбитана, изостеарата сорбитана и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления сорбитановые сложные эфиры выбраны из монолаурата сорбитана, монопальмитата сорбитана и моностеарата сорбитана и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления сорбитановые сложные эфиры представляют собой монопальмитат сорбитана.

[0065] В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот выбраны из одного или более из ПЭГ-8 дилаурата, ПЭГ-4 дилаурата, ПЭГ-4 лаурата, ПЭГ-8 диолеата, ПЭГ-8 дистеарата, ПЭГ-8 дистеарата, ПЭГ-7 глицерилкокоата, ПЭГ-20 миндальных глицеридов и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот выбраны из ПЭГ-4 дилаурата и ПЭГ-4 лаурата и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления полиэтиленгликолевый сложный эфир жирной кислоты представляет собой ПЭГ-4 дилаурат.

[0066] В одном из вариантов осуществления одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее, дополнительно выбраны из пропиленгликоль изостеарата, гликольстеарата, глицерилстеарата, глицерилстеарата SE, глицериллаурата, глицерилкаприлата, диполигидроксистеарата ПЭГ-30, дистеаратгликоля и их сочетаний.

[0067] В одном из вариантов осуществления одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее, выбраны из поверхностно-активных веществ в таблице 1:

Таблица 1

Категория	INCI/Химическое название	Свойства
	Ceteth-2 [®] (диэтиленгликоля гексадециловый эфир)	ГЛБ=5,3
	Steareth-2 [®] (2-(2-октадекокситоксизтанол)	ГЛБ=4,9
	Oleth-2 [®] (Полиоксиэтилена (2) олеиловый эфир/диэтиленгликоля моноолеиловый эфир)	ГЛБ=4,9
	Oleth-3 [®] (Полиоксиэтилена (3) олеиловый эфир)	ГЛБ=6,6
	Oleth-5 [®] (Полиоксиэтилена (5) олеиловый эфир)	ГЛБ=9
	Полисорбат 61 [®]	ГЛБ=9,6
	Монолаурат сорбитана	ГЛБ=8,6
	Монопальмитат сорбитана	ГЛБ=6,7

	Моностеарат сорбитана	ГЛБ=4,7
	Моноолеат сорбитана	ГЛБ=4,3
	Триолеат сорбитана	ГЛБ=1,8
	Сесквиолеат сорбитана	ГЛБ=3,7
	Изостеарат сорбитана	ГЛБ=4,7
	ПЭГ-8 дилаурат	ГЛБ=10
	ПЭГ-4 дилаурат (Полиоксиэтилен (8) дилаурат)	ГЛБ=6
	ПЭГ-4 лаурат ((Полиоксиэтилен (4) дилаурат)	ГЛБ=9
	ПЭГ-8 диолеат	ГЛБ=7,2
	ПЭГ-8 дистеарат	ГЛБ=8
	ПЭГ-7 глицерилкокоат	ГЛБ=10
	ПЭГ-20 миндальные глицериды	ГЛБ=10
	Пропиленгликоль изостеарат	ГЛБ=2,5
	Гликольстеарат	ГЛБ=2,9
	Глицерилстеарат	ГЛБ=3,8
	Глицерилстеарат SE	ГЛБ=5,8
	Глицериллаурат	ГЛБ=5,2
	Глицерилкаприлат	ГЛБ=5-6
	ПЭГ-30 диполигидроксистеарат	ГЛБ=5,5
	Гликольдистеарат	ГЛБ=1, и
	Фосфолипид/лецитин	ГЛБ=4-10

и их сочетаний.

[0068] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, в сочетании с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более из терпенов, алкалоидов, производных салицилатов, ди- или поликатионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний.

[0069] В одном из вариантов осуществления одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, представляют собой вещества, описанные выше.

[0070] В одном из вариантов осуществления один или более терпенов выбраны из одного или более из эвгенола, d-лимонена, ментола, ментона, фарнезола, неридола, камфоры, нерола и тимола и их сочетаний. В одном из вариантов осуществления один или более терпенов выбраны из одного или более из ментола, камфоры, нерола и тимола и их сочетаний.

[0071] В одном из вариантов осуществления один или более производных салицилатов выбраны из этилсалицилата, салициловой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и троламин салицилата. В одном из вариантов осуществления производное салицилата представляет собой метилсалицилат.

[0072] В одном из вариантов осуществления один или более алкалоидов выбраны из производных пиперидина (например, пиперин и лобелин), производных пуринов (например, кофеин, теобромин и теofilлин), производных пиридинов (например, никотин), колхицина, производных пирролидина (например, N-метилпирролидон и гигрин), бензиламина (например, капсаицин), производных изохинолина (например, берберин и сангвинарин) или производных имидазола (например, гистамин и пилокарпин). В одном из

вариантов осуществления один или более алкалоидов являются производными пиперидина. В одном из вариантов осуществления один или более алкалоидов представляют собой пиперин или лобелин или их сочетание. В одном из вариантов осуществления один или более алкалоидов представляют собой пиперин.

[0073] В одном из вариантов осуществления поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой один или более димерных поверхностно-активных веществ.

[0074] Димерное поверхностно-активное вещество представляет собой молекулу поверхностно-активного вещества, которая содержит более чем один гидрофобный хвост. Каждый гидрофобный хвост имеет гидрофильную головку (Menger и Keiper, 2000; Kirby et al., 2003). Гидрофобные хвосты или гидрофобные головки соединены между собой спейсером. Гидрофобные хвосты могут быть одинаковыми или разными. Точно так же гидрофильные головки могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, гидрофильные головки могут быть анионными (например, типа фосфата, сульфата или карбоксилата), катионными (например, типа четвертичного аммония), или нейтральными (например, типа простого полиэфира, пептида или сахара) (Menger и Keiper, 2000). В водных растворах димерные поверхностно-активные вещества спонтанно агрегируют в мицеллы, форма и размер которых особенно чувствительны к длине и гидрофобной или гидрофильной природе спейсера. Спейсер может быть вариабельным, а именно, коротким (например, 2 метиленовые группы) или длинным (например, более чем 12 метиленовых групп), жестким (например, стильбен) или гибким (например, метиленовая цепь) и полярным (например, простой полиэфир, этоксил или полиэтоксил) или неполярным (например, алифатическим, ароматическим) (Menger и Keiper, 2000). Так как гидрофобные хвосты, гидрофильные головки и спейсеры могут варьироваться в зависимости от вышеперечисленных аспектов, может быть сконструировано бесчисленное множество различных молекул.

[0075] В одном из вариантов осуществления тип гидрофобного хвоста представляет собой C_3 - C_{30} алкильную группу, линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную. В одном из вариантов осуществления гидрофильные головки могут быть анионными, катионными или нейтральными. В одном из вариантов осуществления гидрофильные головки являются катионными.

[0076] В одном из вариантов осуществления димерные поверхностно-активные вещества являются анионными, катионными или нейтральными. В одном из вариантов осуществления поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ.

[0077] В одном из вариантов осуществления димерные поверхностно-активные вещества содержат хвостовые группы линейного углеводорода и головные группы четвертичного аммония. Общая структура одного типа димерного поверхностно-активного вещества содержит головную группу, содержащую два положительно заряженных атомов азота, разделенных спейсером (n) из 3, 4, 6, 8, 10, 12 или 16 атомов углерода и каждый содержащий две метильные группы, и хвосты, содержащие две насыщенных 12- или 16-атомных углеродных цепей (m=10 или 14), соответственно.

[0078] В одном из вариантов осуществления одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ представляют собой тип четвертичного аммония. В одном из вариантов осуществления одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из 12-7NH-12, 12-7NCH₃-12, 16-3-16, 12-4(OH)₂-12 и 12-EO1-12. В одном из вариантов осуществления одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из 12-7NH-12, 12-7NCH₃-12 и 16-3-16.

[0079] В одном из вариантов осуществления одно или более поликатионных поверхностно-активных

веществ представляют собой поликатионные аминокислоты. В одном из вариантов осуществления поликатионные аминокислоты выбраны из полилизина, полиаргинина и их сочетаний.

[0080] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, в сочетании с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более терпенов, алкалоидов и производных салицилата.

[0081] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул содержит от одного до шести увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул содержит от одного до четырех увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул содержит от одного до трех увеличивающих проницаемость средств.

[0082] В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 9 или менее, около 8 или менее, около 7 или менее, или около 6 или менее и не обязательно характеризующихся ГЛБ около 1 или более, 2 или более, 3 или более или 4 или более или любое их сочетание, например, около 7 или менее и около 3 или более. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около от 1 до около 10, около от 1 до около 9, около от 2 до около 8, около от 3 до около 7, или около от 4 до около 7. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой одно или более веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ), около от 3 до около 7, или около от 4 до около 7. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ от около 4 до около 7.

[0083] В одном из вариантов осуществления увеличивающее проницаемость средство представляет собой Oleth-2[®] (диэтиленгликоль моноолеиловый эфир). В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с одним или более терпенами. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с одним или более из ментола, камфоры, нерола или тимола или их сочетаний. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с ментолом, камфорой или их сочетанием. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с ментолом и камфорой. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с неролом. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с тимолом. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с неролом. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с метилсалицилатом. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с одним или более алкалоидами. В одном из вариантов осуществления увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в сочетании с пиперидином.

[0084] В одном из вариантов осуществления одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, захвачены липидным бислоем, и один или более терпенов или один или более алкалоидов захвачены липидным бислоем, эмульсией «масло- в-воде» или

обоими.

[0085] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой ПЭГ-4 дилаурат. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой ПЭГ-4 дилаурат в сочетании с одним или более алкалоидами. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой ПЭГ-4 дилаурат в сочетании с пиперидином. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой ПЭГ-4 дилаурат в сочетании с метилсалицилатом.

[0086] В одном из вариантов осуществления ПЭГ-4 дилаурат захвачен липидным бислоем, и один или более алкалоидов или метилсалицилат захвачены липидным бислоем, эмульсией «масло-в-воде» или обоими.

[0087] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой Oleth-2, ПЭГ-4 дилаурат или монопальмитат сорбитана или их сочетания. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой сочетание Oleth-2 и монопальмитата сорбитана. В одном из вариантов осуществления один или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой сочетание ПЭГ-4 дилаурата и монопальмитата сорбитана.

[0088] В одном из вариантов осуществления Oleth-2, ПЭГ-4 дилаурат или монопальмитат сорбитана или их сочетания захвачены двойным липидным бислоем, эмульсией «масло-в-воде» или обоими.

[0089] В одном из вариантов осуществления, одно или более увеличивающих проницаемость средств увеличивают количество соединения, которое впитывается в кожу, по меньшей мере, на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% относительно другой такой же или аналогичной композиции, в которой отсутствует одно или более увеличивающих проницаемость средств. В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средства увеличивает количество соединений, которые впитываются в количество кожи, по меньшей мере, около на 10%, около на 15%, около на 20%, около на 25%, около на 30%, около на 35%, около на 40%, около на 45% или около на 50% относительно другой такой же или аналогичной композиции, в которой отсутствует одно или более увеличивающих проницаемость средств.

[0090] В одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около от 0,1% масс. до около 5% масс. алкалоида. В одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около от 0,1% масс. до около 4% масс. алкалоида. В одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около от 0,1% масс. До около 3% масс. алкалоида. В одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около от 1% масс. До около 3% масс. алкалоида. В одном из вариантов осуществления липидный бислой липидной везикулы содержит от 1% масс. до 5% масс. алкалоида. В некоторых вариантах осуществления алкалоид захвачен липидным бислоем двухфазной липидной везикулы.

[0091] Как правило, двухфазная липидная везикула представляет собой многослойную липидную везикулу, дополнительно содержащую один или более внутренних липидных бислоев. Многослойные двухфазные липидные везикулы имеют множественные концентрические липидные двухслойные оболочки, инкапсулирующие эмульсию «масло-в-воде».

[0092] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит капли, характеризующиеся средним диаметром менее чем 1 мкм. В одном из вариантов осуществления средний диаметр капель эмульсии «масло-в-воде» может быть менее чем 0,5 мкм, 0,25 мкм, 0,1 мкм или 0,01 мкм. В одном из вариантов осуществления средний диаметр капель эмульсии «масло-в-воде» может составлять

менее чем около 0,5 мкм, менее чем около 0,25 мкм, менее чем около 0,1 мкм или менее чем около 0,01 мкм. Поскольку эмульсия «масло-в-воде» содержит водные и неводные области, эти субмикронные капли эмульсии «масло-в-воде» могут быть настроены на включение гидрофильных и гидрофобных соединений и эксципиентов.

[0093] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 40% масс. до 99,9% масс. воды. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 10% масс. до 95% масс. воды, например, от 10% масс. до 25% масс., от 25% масс. до 50% масс., от 50% масс. до 75% масс., от 75% масс. до 95% масс. воды. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит около от 10% масс. до около 99,9% масс. воды, около от 15% масс. до около 99,9% масс. воды, около от 25% масс. до около 99,9% масс. воды, около от 25% масс. до около 50% масс. воды, около от 40% масс. до около 99% масс. воды, около от 50% масс. до около 95% масс. воды, около от 50% масс. до около 75% масс. воды, около от 75% масс. до около 95% масс. воды.

[0094] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 0,1% масс. до 60% масс. масла. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит около от 0,1% масс. до около 60% масс. масла, около от 0,5% масс. до около 50% масс. масла, около от 1% масс. до около 40% масс. масла или около от 1% масс. до около 20% масс. масла.

[0095] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» может составлять около до 95% масс. двухфазных липидных везикул. Другими словами, в одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около от 1% масс. до около 95% масс. эмульсии «масло-в-воде». В одном из вариантов осуществления композиция липидных везикул может включать от 1% масс. до 10% масс., от 20% масс. до 30% масс., от 30% масс. до 40% масс., от 40% масс. до 95% масс. эмульсии «масло-в-воде». В одном из вариантов осуществления липидные везикулы содержат около от 1% масс. до около 10% масс., около от 20% масс. до около 30% масс., около от 30% масс. до около 40% масс., около от 40% масс. до около 95% масс., около от 50% масс. до около 95% масс., около от 60% масс. до около 95% масс. или около от 70% масс. до около 95% масс. эмульсии «масло-в-воде».

[0096] В одном из вариантов осуществления масло в эмульсии «масло-в-воде» выбрано из группы, состоящей из растительных масел, моно-, ди- и триглицеридов, силиконовых жидкостей и минеральных масел и их сочетаний. Следует понимать, что эмульсия «масло-в-воде» может быть скорректирована таким образом, чтобы иметь различные количества воды и масла для оптимизации растворимости любого данного соединения, усилителя впитывания соединений, поверхностно-активных веществ и/или эмульгаторов и т.д.

[0097] Эмульсию «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул стабилизируют одним или более поверхностно-активными веществами. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит от 0,01% масс. до 40% масс. одного или более поверхностно-активных веществ. Без ограничения какой-либо теорией, предусмотрено, что поверхностно-активное вещество можно добавлять к эмульсии «масло-в-воде», чтобы модифицировать стабильность эмульсии «масло-в-воде». В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 0,01% масс. до 10% масс., от 10% масс. до 20% масс. или от 20% масс. до 40% масс. одного или более поверхностно-активных веществ. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит около от 0,01% масс. до около 40% масс., около от 0,01% масс. до около 10% масс., около от 10% масс. до около 20% масс., около от 20% масс. до около 30% масс. около от 20% масс. до 40% масс. или около от 30% масс. до 40% масс. одного или более поверхностно-активных веществ.

[0098] В одном из вариантов осуществления эмульсию «масло-в-воде» двухфазных липидных

везикул стабилизируют одним или более поверхностно-активными веществами, выбранными из группы, состоящей из полиэтиленгликолевого эфира жирного спирта, полиэтиленгликолевого сложного эфира жирной кислоты, полисорбата и сложного эфира сорбитана. В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ имеют среднее значение гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) более 10 или выше. В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ в эмульсии «масло-в-воде» имеют ГЛБ более 10 или выше, около 11 или более, около 12 или более, около 13 или более, около 14 или более, около 15 или более, около 16 или более, около 17 или более, около 18 или более, около 19 или более или около 20 или более или их сочетания. В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ в эмульсии «масло-в-воде» имеют ГЛБ от более чем 10 до около 20, около от 10 до около 18, около от 10 до около 16 или около от 10 до около 15. В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ в эмульсии «масло-в-воде» имеют ГЛБ около от 10 до около 16. В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ в эмульсии «масло-в-воде» имеют ГЛБ 10-20 или 10-16.

[0099] В одном из вариантов осуществления одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) более 10 или выше, выбраны из поверхностно-активных веществ в таблице 2:

Таблица 2

Торговое наименование	INCI/Химическое название	Свойство
<i>Полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов</i>		
BRIJ™35/Brij™L23	Laureth-23 (Полиоксиэтилена (23) лауриловый эфир)	ГЛБ=17,0
Brij™56/Brij™C10	Ceteth-10 (полиоксиэтилена (10) цетиловый эфир)	ГЛБ=12,9
BRIJ™58/Brij™C20	Ceteth-20 (полиоксиэтилена (20) цетиловый эфир)	ГЛБ=15,7
BRIJ™700	Stearth-100 (полиоксиэтилена (100) стеариловый эфир)	ГЛБ=18,8
BRIJ™721	Stearth-21 (полиоксиэтилена (21) стеариловый эфир)	ГЛБ=15,5
BRIJ™76	Stearth-10 (полиоксиэтилена (10) стеариловый эфир)	ГЛБ=12,4
BRIJ™78	Stearth-20 (полиоксиэтилена (20) стеариловый эфир)	ГЛБ=15,3
Brij™CS20	Ceteareth-20	ГЛБ=15,2
Brij™IC20	Isoceteth-20	ГЛБ=15,7
Brij97/Brij™O10	Oleth-10	ГЛБ=12,4
Brij98/Brij™O20	Oleth-20	ГЛБ=15,3
<i>Полисорбаты</i>		
Tween20	Полисорбат 20	ГЛБ=16,7
Tween 21	Полисорбат 21	ГЛБ=13,3
Tween 40	Полисорбат 40	ГЛБ=15,6
Tween 60	Полисорбат 60 NF	ГЛБ=14,9
Tween 80	Полисорбат 80/полиоксиэтилен 20 моноолеат сорбитана	ГЛБ=15
Tween 85	Полисорбат 85	ГЛБ=11

<i>Полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот</i>		
LipoПЭГ 4-L	ПЭГ-8 лаурат	ГЛБ=13
LipoПЭГ 4-S/Myrj 45	ПЭГ-8 стеарат	ГЛБ=11,2
LipoПЭГ 10-S/Myrj 49	ПЭГ-20 стеарат	ГЛБ=15,2
LipoПЭГ 39-S/Myrj 52	ПЭГ-40 стеарат	ГЛБ=16,9
LipoПЭГ 100-S/Myrj 59	ПЭГ-100 стеарат	ГЛБ=18,8
LipoПЭГ 6000-DS	ПЭГ-150 дистеарат	ГЛБ=18,4
	ПЭГ-25 гидрогенизированное касторовое масло	ГЛБ=10,8
	ПЭГ-7 оливат	ГЛБ=11
	ПЭГ-8 олеат	ГЛБ=11,6
	стеарамид MEA	ГЛБ=11
	цетеарилглюкозид	ГЛБ=11
	Полиглицерил-3 дистеарат метилглюкозы	ГЛБ=12
	Кокамид MEA	ГЛБ=13,5
	Isosteareth-20	ГЛБ=15
	ПЭГ-60 миндальные глицериды	ГЛБ=15
	Laureth-23	ГЛБ=16,9
	ПЭГ-100 стеарат	ГЛБ=18,8
	Steareth-100	ГЛБ=18,8
	ПЭГ-80 лаурат сорбитана	ГЛБ=19,1

[100] В одном из вариантов осуществления эмульсию «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул стабилизируют одним или более поверхностно-активными веществами, выбранными из Ceteth-10® и Tween 80® (полисорбат 80 (гликоль)/полиоксиэтилен 20 моноолеат сорбитана).

[101] Одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее, из увеличивающих проницаемость средств используют не для стабилизации и эмульгирования эмульсии «масло-в-воде», а скорее одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее, из увеличивающих проницаемость средств используют в качестве дополнительного поверхностно-активного вещества для стабилизации поверхностно-активного вещества, чтобы обеспечить эффект усиления проникновения.

[0102] Следует также понимать, что относительно известных композиций двухфазных везикул, где липидные везикулы содержали поверхностно-активное вещество в качестве стабилизирующего структурного ингредиента для создания эмульсии «масло-в-воде», в настоящем изобретении используют одно или более увеличивающих проницаемость средств, которые при включении в структуру везикул (либо липидный бислой, либо эмульсию «масло-в-воде») обеспечивают улучшенные возможности доставки для ряда соединений.

[0103] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 10% масс. до 99%

масс. воды, от 0,5% масс. до 60% масс. масла и дополнительно содержит от 0,01% масс. до 20% масс. одного или более поверхностно-активных веществ для стабилизации эмульсии «масло-в-воде».

[0104] В одном из вариантов осуществления везикулообразующие липиды представляют собой амфипатические липиды, характеризующиеся гидрофобным хвостом и головной группой, которые могут спонтанно образовывать двухслойные везикулы в воде. В одном из вариантов осуществления везикулообразующие липиды содержат две гидроуглеродные цепи, такие как ациловые цепи, где головная группа является либо полярной, либо неполярной. В одном из вариантов осуществления везикулообразующие липиды выбраны из одного или более фосфолипидов, гликолипидов, лецитинов и церамидов, таких как фосфатидилэтаноламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, кардиолипин, фосфатидная кислота и цереброзид. Эти липиды можно получать на коммерческой основе или приготовить согласно опубликованным способам.

[0105] В одном из вариантов осуществления везикулообразующие липиды представляют собой фосфолипиды. В одном из вариантов осуществления фосфолипиды представляют собой один или более сложных эфиров глицерина с одним или двумя (одинаковыми или разными) остатками жирных кислот и фосфорной кислотой, где фосфорная кислота, в свою очередь, связана с гидрофильной группой, такой как, например, холин (фосфатидилхолины - ФХ), серин (фосфатидилсерины - ФС), глицерин (фосфатидилглицерины - ФГ), этаноламин (фосфатидилэтаноламины - ФЭ), или инозитол (фосфатидилинозитол). Сложные эфиры фосфолипидов, содержащие только один остаток жирной кислоты, обычно обозначаются в данной области как «лизо» формы фосфолипида или «лизофосфолипиды». Остатки жирных кислот, присутствующие в фосфолипидах, в основном представляют собой длинноцепочечные алифатические кислоты, как правило, содержащие от 12 до 24 атомов углерода, или от 14 до 22 атомов углерода; алифатическая цепь может содержать один или более ненасыщенных связей или быть полностью насыщенной. Примерами подходящих жирных кислот, включенных в фосфолипиды, являются, например, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, арахидиновая кислота, бегеновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота. Могут использоваться насыщенные жирные кислоты, такие как миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота и арахидиновая кислота.

[0106] В одном из вариантов осуществления фосфолипиды представляют собой фосфатидные кислоты, т.е., диэфиры глицерина-фосфорной кислоты с жирными кислотами; сфинголипиды, такие как сфингомиелины, т.е., такие фосфатидилхолины, в которых остаток диэфира глицерина с жирными кислотами заменен церамидной цепью; кардиолипины, т.е., сложные эфиры 1,3-дифосфатидилглицерина с жирной кислотой; гликолипиды, такие как ганглиозиды GM1 (или GM2) или цереброзиды; глюколипиды; сульфаты и гликофинголипиды.

[0107] В одном из вариантов осуществления фосфолипиды представляют природные, полусинтетические или синтетические полученные продукты, которые можно использовать либо отдельно, либо в виде смесей. В одном из вариантов осуществления природными фосфолипидами являются натуральные лецитины (производные фосфатидилхолина (ФХ)), такие как, как правило, лецитины из соевых бобов или яичного желтка.

[0108] В одном из вариантов осуществления полусинтетические фосфолипиды представляют собой частично или полностью гидрогенизированные производные природных лецитинов. В одном из вариантов осуществления фосфолипиды включают диэфиры жирных кислот и фосфатидилхолина, этилфосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина,

фосфатидилсерина или сфингомиелина. В одном из вариантов осуществления фосфолипиды представляют собой, например, дилауроилфосфатидилхолин (DLPC), димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диарахидоилфосфатидилхолин (DAPC), дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-этилфосфохолин (этил-DSPC), дипентадеканоилфосфатидилхолин (DPDPC), 1-миристоил-2-пальмитоилфосфатидилхолин (MPPC), 1-пальмитоил-2-миристоилфосфатидилхолин (PMPC), 1-пальмитоил-2-стеароилфосфатидилхолин (PSPC), 1-стеароил-2-пальмитоилфосфатидилхолин (SPPC), 1-пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин (POPC), 1-олеил-2-пальмитоилфосфатидилхолин (OPPC), дилауроилфосфатидилглицерин (DLPG) и его соли щелочных металлов, диарахидоилфосфатидилглицерин (DAPG) и его соли щелочных металлов, димиристоилфосфатидилглицерин (DMPG) и его соли щелочных металлов, дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG) и его соли щелочных металлов, дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG) и его соли щелочных металлов, диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG) и его соли щелочных металлов, димиристоилфосфатидная кислота (DMPA) и ее соли щелочных металлов, дипальмитоилфосфатидная кислота (DPPA) и ее соли щелочных металлов, дистеароилфосфатидная кислота (DSPA), диарахидоилфосфатидная кислота (DAPA) и ее соли щелочных металлов, димиристоилфосфатидилэтанолламин (DMPE), дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), дистеароилфосфатидилэтанолламин (DSPE), диолеилфосфатидилэтанолламин (DOPE), диарахидоилфосфатидилэтанолламин (DAPE), диолеилфосфатидилэтанолламин (DLPE), димиристоилфосфатидилсерин (DMPS), диарахидоилфосфатидилсерин (DAPS), дипальмитоилфосфатидилсерин (DPPS), дистеароилфосфатидилсерин (DSPS), диолеоилфосфатидилсерин (DOPS), дипальмитоилсфингомиелин (DPSP) и дистеароилсфингомиелин (DSSP), дилауроилфосфатидилинозитол (DLPI), диарахидоилфосфатидилинозитол (DAPI), димиристоилфосфатидилинозитол (DMPI), дипальмитоилфосфатидилинозитол (DPPI), дистеароилфосфатидилинозитол (DSPI), диолеоилфосфатидилинозитол (DOPI).

[0109] В одном из вариантов осуществления фосфолипид представляет собой диолеоилфосфатидилэтанолламин (DOPE), фосфатидилэтанолламин (кефалин) (ФЭ), фосфатидную кислоту (РА), фосфатидилхолин (ФХ), 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанолламин (DSPE) или фосфатидилсерин (ФС).

[0110] В одном из вариантов осуществления двухфазные липидные везикулы из композиций двухфазных липидных везикул обычно содержат от 0,1% масс. до 30% масс. фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления липидные везикулы содержат от 1% масс. до 10% масс., от 10% масс. до 20% масс., от 20% масс. до 30% масс. фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления двухфазные липидные везикулы содержат от 9% масс. до 13% масс. фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления двухфазные липидные везикулы содержат 10% масс. фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления двухфазные липидные везикулы содержат 12% масс. фосфолипидов. В некоторых вариантах осуществления двухфазные липидные везикулы содержат около 1% масс. до около 10% масс., около от 10% масс. до около 20% масс., около от 20% масс. до около 30% масс., около от 9% масс. до около 13% масс. фосфолипидов, около 13% масс., около 12% масс., около 11% масс. или около 10% масс. фосфолипидов.

[0111] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений захватываются эмульсией «масло-в-воде» двухфазной липидной везикулы. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 1 нг/г до 1000 нг/г соединения/эмульсии «масло-в-воде». В одном из вариантов осуществления, эмульсия «масло-в-воде» содержит от 1 нг/г до 10 нг/г, от 10 нг/г до 100 нг/г или от 100 нг/г

до 1000 нг/г соединения/эмульсии «масло-в-воде».

[0112] В одном из вариантов осуществления капли эмульсии «масло-в-воде» содержат от 0,0000001% масс. до 0,0001% масс., от 0,0001% масс. до 0,1% масс., от 0,1% масс. до 1% масс. или от 1% масс. до 10% масс. соединения. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит около от 0,0000001% масс. до около 0,0001% масс., от около 0,0001% масс. до около 0,1% масс., от около 0,1% масс. до около 1% масс. или от около 1% масс. до около 10% масс. соединения. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 0,0000001% масс. до 10% масс. соединения.

[0113] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений захвачены липидным бислоем двухфазной липидной везикулы. В одном из вариантов осуществления липидные бислои липидных везикул можно формулировать так, чтобы они содержали одно или более соединений. В одном из вариантов осуществления композиция липидного бислоя липидных везикул содержит от 0,0000001% масс. до 10% масс. соединения. В одном из вариантов осуществления липидный бислой содержит около от 0,0000001% масс. до около 0,0001% масс., около от 0,0001% масс. до около 0,1% масс., около от 0,1% масс. до около 1% масс. или около от 1% масс. до около 10% масс. соединения. В одном из вариантов осуществления липидный бислой липидной везикулы составляет от 1% масс. до 3% масс. соединения.

[0114] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений захвачены как липидным бислоем, так и эмульсией «масло-в-воде» двухфазной липидной везикулы. В одном из вариантов осуществления одно или более соединений, захваченных в липидном бислое, являются такими же, как одно или более соединений, захваченных в эмульсии «масло-в-воде» двухфазного липида. В одном из вариантов осуществления одно или более соединений, захваченных липидным бислоем, отличаются от одного или более соединений, захваченных эмульсией «масло-в-воде» двухфазной липидной везикулы.

[0115] Следует понимать, например, что одно или более соединений, захваченных эмульсией «масло-в-воде», будут иметь более высокую скорость высвобождения, чем такие же одно или более соединений, захваченных липидным бислоем.

[0116] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений выбраны, но без ограничений, из низкомолекулярных соединений, белков, пептидов, углеводов, нуклеиновых кислот, вакцинных антигенов и/или растительных экстрактов.

[0117] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений представляют собой терапевтические соединения. Таким образом, композиция по настоящему раскрытию представляет собой фармацевтическую композицию.

[0118] В одном из вариантов осуществления низкомолекулярные соединения представляют собой простагландины, анестезирующие средства, такие как ибупрофен и диклофенак, анальгетики или седативные средства, включая опиоиды, такие как, например, бупренорфин, фентанил, суфентанил, альфентанил и ремифентанил, кардиоактивные препараты, андрогенные стероиды, эстрогены, прогестагены, антигистаминные средства, противовирусные средства, витамины, противовоспалительные средства, противогрибковые средства, кортикостероиды, витамины, противоиные средства, дерматологические средства, препараты для лечения тошноты и укачивания, аминокислоты, короткие пептиды (до 1000 Да), углеводы или природные соединения и их сочетания.

[0119] В одном из вариантов осуществления кардиоактивным лекарственным средством являются органические нитраты, такие как нитроглицерин, изосорбида динитрат и/или изосорбида мононитрат, хинидина сульфат, прокаинамид, тиазиды, такие как бендрофлуметиазид, хлортиазид и/или гидрохлортиазид, нифедипин, никардипин, аденоблокаторы, такие как тимолол и/или пропранолол,

верапамил, дилтиазем, каптоприл, клонидин или празозин.

[0120] В одном из вариантов осуществления андрогенные стероиды представляют собой тестостерон, метилтестостерон или флуоксиместерон.

[0121] В одном из вариантов осуществления эстрогены представляют собой эстрадиола валерат, эквилин, местранол, эстрон, эстриол, 17-бета-этинилэстрадиол или диэтилстилбестрол.

[0122] В одном из вариантов осуществления антигистаминные средства представляют собой дифенгидрамин, дименгидринат, перфеназин, трипролидин, пириламин, хлорциклизин, прометазин, карбиноксамин, трипеленнамин, бромфенирамин, клопреналин, терфенадин и/или хлорфенирамин.

[0123] В одном из вариантов осуществления противомикробные средства представляют собой антибиотики, включая пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол, сульфацетамид, сульфаметазин, сульфадиазин, сульфамеразин, сульфаметизол и/или сульфизоксазол; противовирусные средства; антибактериальные средства, такие как эритромицин и/или кларитромицин, и/или другие противомикробные средства, включая нитрофуразон и т.п.

[0124] В одном из вариантов осуществления дерматологические средства представляют собой витамин А и/или витамин Е.

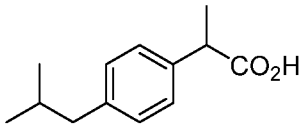
[0125] В одном из вариантов осуществления лекарственные средства для лечения тошноты и рвоты представляют собой хлорпромазин, гранисетрон, перфеназин, прохлорпемазин, прометазин, тизитилперазин, трифлупромазин и/или тримепразин.

[0126] В одном из вариантов осуществления прогестагены представляют собой прогестерон, 19-норпрогестерон, норэтиндрон, норэтиндрона ацетат, хлормадион, этистерон, этоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, норэтинодрел, норэлгестромин, 17-альфа-гидроксипрогестерон, дидрогестерон, диметистерон, этинилэстерон, норгестрел, демегестон, промегестон и/или мегестролацетат.

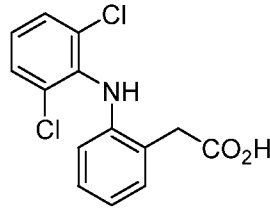
[0127] В одном из вариантов осуществления низкомолекулярные соединения представляют собой противовоспалительные средства, выбранные из группы, состоящей из ацетата, ацетамидокапроновой кислоты, бендазака, беноксапрофена, бермопрофена, буклоксовой кислоты, бутибуфена, цинметацина, клиданака, клопирака, фелбинака, фенбуфена, фенклозойной кислоты, фенопрофена, фентиазака, флуноксапрофена, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, изофезолака, изоксепака, кетопрофена, лоназолака, локсопрофена, метиазиновой кислоты, мофезолака, напроксена, оксапрозина, пиразолака, пипрофена, пранопрофена, протизинозойной кислоты, сулиндака, супрофена, суксифубона, тиапрофеновой кислоты и/или тропезина, бермопрофена, буклоксовой кислоты, изоксепака, кетопрофена, локсопрофена, залтопрофена, ампироксикама, буколома, цецекоксиба, дифенпирамида, мофебутазона, нимесулида, паранилина, парекоксиба, парсалмида, пикетопрофена, тальнифлумата, тенидапа, терофенамата, валдекоксиба, 21-ацетоксипрегненолона, алклометазона, бетаметазона, альфа-бисаболола, будезонида, клобетазона, циклоспорина, дефлазакорта, дексаметазона, дифлоразона, дезонида, дезоксиметазона, дифлоразона, дифлукортолона, дифлупредната, дитазола, эверолимуса, флазакаорта, флуорокортизона, флуметазона, флуоцинолона, флуцинонида, флуокортинбутила, флуокортолона, флупреднинена ацетата, глуметацина, галобетазола пропионата, галометазона, галопредона ацетата, гидрокортизона, ибупроксама, лотепреднола этабоната, мазипредона, меметазона, метилпреднизолона, мометазона фуруата, оксифенбутазола, перизоксала, пимекролимуса, преднизолона, преднизона, римексолона, сироллимуса, триамцинолона и/или такролимуса.

[0128] В одном из вариантов осуществления низкомолекулярное соединение представляет собой

ибупрофен и/или диклофенак.



ибупрофен



диклофенак

[0129] В одном из вариантов осуществления низкомолекулярное соединение представляет собой соединение для заживления ран. В одном из вариантов осуществления соединение для заживления ран представляет собой бозентан. В одном из вариантов осуществления низкомолекулярное соединение представляет собой антибиотик. В одном из вариантов осуществления антибиотик представляет собой ванкомицин.

[0130] В одном из вариантов осуществления белок представляет собой цитокин или пептид. В одном из вариантов осуществления пептид фармацевтической композиции имеет 2-900 аминокислот.

[0131] В одном из вариантов осуществления аминокислота, пептид или белок имеет молекулярную массу от 50 Дальтон до 300000 Дальтон. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое соединение представляет собой углевод или молекулу нуклеиновой кислоты, характеризующиеся молекулярной массой в пределах 50-5МДа.

[0132] В одном из вариантов осуществления пептиды представляют собой полипептиды, такие как инсулин, цитокин, вакцинный антиген, высвобождающий фактор гормона роста или антитело. В одном из вариантов осуществления полипептид имеет молекулярную массу от 1000 Дальтон до 300000 Дальтон.

[0133] Как описано выше, фармацевтические композиции, описываемые в настоящем документе, иногда, обозначаемые как липидные везикулы или липидная композиция или составы, можно использовать для доставки терапевтических соединений, включая в качестве неограничивающих примеров низкомолекулярные соединения, пептиды, белки, углеводы, нуклеиновые кислоты, вакцинные антигены и/или растительные экстракты. В состав липидных везикул входят один или более липидных (например, фосфолипидных) бислоев, которые содержат эмульсию «масло-в-воде». Эмульсия «масло-в-воде» содержит капли, обычно менее 1 мкм внутри водной внутренней части липидных везикул, которые, как правило, многослойны, имеют более липидных бислоев. Состав двухфазных липидных везикул также содержит один или более других компонентов липидных везикул, включая без ограничений жирные вещества, такие как холестерин, усилители впитывания, поверхностно-активные вещества, растворители и т.д., чтобы адаптировать состав липидных везикул к физико-химическим свойствам кожи-мишени. Терапевтическое соединение, усилители впитывания, поверхностно-активные вещества и/или другие компоненты липидных везикул могут быть включены в липидный бислой и/или в состав эмульсии «масло-в-воде».

[0134] В одном из вариантов осуществления липидные везикулы можно формулировать таким образом, чтобы они содержали соединения, увеличивающие проницаемость средства, поверхностно-активные вещества и/или другие компоненты липидных везикул, избирательно включаемые в липидные бислои и/или эмульсию «масло-в-воде» на разных стадиях производства. Таким образом, может поддерживаться значительная степень контроля над локацией внутри липидных везикул, в которую включены соединения, увеличивающие проницаемость средства, и/или другим компоненты липидных везикул. Соединение, например, можно добавлять только к компонентам эмульсии «масло-в-воде», только к компонентам липидного бислоя или к обоим компонентам эмульсии «масло-в-воде» и липидному бислою при

образовании липидных везикул.

[0135] Структура и композиция этих составов липидных везикул могут быть настроены так, чтобы позволить одному или более соединениям проникать глубоко в кожу. Липидные бислои и эмульсия «масло-в-воде» составов липидных везикул захватывают одно или более соединений и другие фармацевтические эксципиенты для обеспечения повышенной стабильности и длительности высвобождения соединений. В одном из вариантов осуществления составы двухфазных липидных везикул необязательно содержат один или более других компонентов липидных везикул, включая без ограничений жирные вещества, такие как холестерин, усилители впитывания, поверхностно-активные вещества и растворители, и их сочетания.

[0136] В одном из вариантов осуществления липидный бислой липидной везикулы дополнительно содержит жировое вещество, например, для повышения прочности липидного бислоя. В одном из вариантов осуществления жировое вещество представляет собой холестерин, производные холестерина, копростанол, холестанол, холестан или длинноцепочечные жирные кислоты или их сочетания. В одном из вариантов осуществления композиция липидного бислоя липидных везикул включает от 0,1% масс. до 10% масс. холестерина и/или производного холестерина. В некоторых вариантах осуществления липидный бислой содержит от 1% масс. до 5% масс. холестерина и/или производного холестерина.

[0137] Композиция липидного бислоя липидных везикул может включать от 0,1% масс. до 5% масс. холестерина и/или производного холестерина. В некоторых вариантах осуществления композиция липидного бислоя липидных везикул содержит от 0,1% масс. до 3% масс. холестерина и/или производного холестерина. В некоторых вариантах осуществления липидный бислой содержит 2% масс. холестерина и/или производного холестерина.

[0138] В одном из вариантов осуществления композиция липидного бислоя липидных везикул необязательно содержит один или более усилителей впитывания в дополнение к одному или более увеличивающим проницаемость средствам. Усилители впитывания в кожу включают любые известные усилители впитывания в кожу, за исключением одного или более увеличивающих проницаемость средств, таких как те, которые описаны Adrian C. Williams and Brian W. Barry *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (2012) 128-137 или Majella E. Lane *Int. J. Pharm.* 447 (2013) 12–21.

[0139] Было бы желательно, чтобы к составам можно было добавлять один или более дополнительных усилителей впитывания в дополнение к увеличивающим проницаемость средствам, описываемым в настоящем документе.

[0140] В некоторых вариантах осуществления усилитель впитывания в кожу выбран из одного или более спиртов, таких как этанол или изопропиловый спирт, амида, такого как азон, сложного эфира, такого как этилацетат, падамат О, этилолеат, глицерилмоноолеат, глицерилмонокаприлат, глицерилтрикаприлат, изопропилмириститат, изопропилпальмиат, пропиленгликоль монолаурат или пропиленгликоль монокаприлат, простого эфира спиртов, такого как Transcutol® (например, Transcutol P, 2-(2-этоксипрокси)этанол), жирной кислоты, такой как лауриновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, миристиновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, изостеариновая кислота, гликоля, такого как дипропиленгликоль, пропиленгликоль, 1,2-бутиленгликоль или 1,3-бутиленгликоль, пирролидона, такого как N-метил-2-пирролидон или 2-пирролидон, сульфоксида, такого как децилметилсульфоксид или диметилсульфоксид.

[0141] В одном из вариантов осуществления один или более усилителей впитывания представляют собой жирные ацилированные аминокислоты, такие как монолауроиллизин и/или дипальмитоиллизин.

[0142] В одном из вариантов осуществления липидный бислой не обязательно содержит

гидрофильный растворитель, например, для солюбилизации везикулообразующих липидов. В одном из вариантов осуществления гидрофильные растворители в качестве неограничивающих примеров включают пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль, имеющий молекулярную массу от 300 до 8000, этанол и их сочетания.

[0143] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит водную среду, содержащую воду и, необязательно, одну или более липофильных добавок, таких как консерванты (парабены, феноксиэтанола, соли бензалкония и т.д.), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, ВНА, ВНТ, α -токоферол), воска и вещества, повышающие вязкость (длинноцепочечные жирные спирты и их сложные эфиры, жирные кислоты, пчелиный воск, оливковое масло, глицерил стеарат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, миристил, миристал и цетилпальмитат, стеарилгептаноат и/или стеарилпальмитат).

[0144] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» содержит от 0,1% масс. до 25% масс. одной или более липофильных добавок.

[0145] Заявитель также продемонстрировал, что увеличивающие проницаемость средства, такие как поликатионные поверхностно-активные вещества усиливают проникновение через кожу соединений относительно другой такой же или подобной композиции, содержащей монокатионное поверхностно-активное вещество вместо поликатионного поверхностно-активного вещества.

[0146] Таким образом, настоящая заявка дополнительно относится к композиции двухфазных липидных везикул, содержащей:

- а) липидные везикулы, содержащие липидный бислои, содержащий везикулообразующие липиды,
- б) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и содержащую одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ; и
- в) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде».

[0147] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул представляет собой косметическую композицию. В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул представляет собой фармацевтическую композицию.

[0148] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул предназначена для местной доставки одного или более соединений. В одном из вариантов осуществления местная доставка предназначена для интрадермальной, трансдермальной и/или трансмукозальной доставки.

[0149] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул содержит суспензию двухфазных липидных везикул.

[0150] В одном из вариантов осуществления поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой одно или более димерных поверхностно-активных веществ.

[0151] Димерные поверхностно-активные вещества представляют собой молекулы поверхностно-активных веществ, которые содержат более чем один гидрофобный хвост. Каждый гидрофобный хвост имеет гидрофильную головку (Menger и Keiper, 2000; Kirby et al., 2003). Гидрофобные хвосты или гидрофобные головки соединены между собой спейсером. Гидрофобные хвосты могут быть одинаковыми или разными. Точно так же гидрофильные головки могут быть одинаковыми или разными. Кроме того, гидрофильные головки могут быть анионными (например, типа фосфата, сульфата или карбоксилата), катионными (например, типа четвертичного аммония), или нейтральными (например, типа простого полиэфира, пептида или сахара) (Menger и Keiper, 2000). В водных растворах димерные поверхностно-активные вещества спонтанно агрегируют в мицеллы, форма и размер которых особенно чувствительны к длине и гидрофобной или гидрофильной природе спейсера. Спейсер может быть переменным, а именно коротким (например, 2

метиленовые группы) или длинным (например, более чем 12 метиленовых групп), жестким (например, стильбен) или гибким (например, метиленовая цепь), и полярным (например, простой полиэфир, этоксил или полиэтоксил) или неполярным (например, алифатическим, ароматическим) (Menger и Keiper, 2000). Так как гидрофобные хвосты, гидрофильные головки и спейсеры могут варьироваться в зависимости от вышеперечисленных аспектов, может быть сконструировано бесчисленное множество различных молекул.

[0152] В одном из вариантов осуществления тип гидрофобного хвоста представляет собой C_3 - C_{30} алкильную группу, линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную. В одном из вариантов осуществления гидрофильные головки могут быть анионными, катионными или нейтральными. В одном из вариантов осуществления гидрофильные головки являются катионными.

[0153] В одном из вариантов осуществления поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ.

[0154] В одном из вариантов осуществления димерные поверхностно-активные вещества содержат линейные углеводородные хвостовые группы и головные группы четвертичного аммония. Общая структура одного типа димерного катионного поверхностно-активного вещества включает головную группу, состоящую из двух положительно заряженных атомов азота, разделенных спейсером (n) из 3, 4, 6, 8, 10, 12 или 16 атомов углерода и каждый содержащий два метильные группы, и хвосты состоят из двух насыщенных 12- или 16-атомных углеродных цепей ($m = 10$ или 14), соответственно.

[0155] В одном из вариантов осуществления одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ представляют собой тип четвертичного аммония. В одном из вариантов осуществления одно или более димерных дикатионных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из 12-7NH-12, 12-7NCH₃-12, 16-3-16, 12-4(OH)₂-12 и 12-EO1-12. В одном из вариантов осуществления одно или более димерных катионных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из 12-7NH-12, 12-7NCH₃-12 и 16-3-16.

[0156] В одном из вариантов осуществления одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ представляет собой поликатионные аминокислоты. В одном из вариантов осуществления поликатионные аминокислоты выбраны из полилизина, полиаргинина и их сочетаний.

[0157] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01 до около 5%, от 0,05 до около 5%, от 0,1% до около 5%, около от 1% до около 5%, или около от 2% до около 5% одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01 до около 5% одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ.

[0158] В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул необязательно содержит одно или более дополнительных поверхностно-активных вещества (не включая поликатионные поверхностно-активные вещества). В одном из вариантов осуществления одно или более дополнительных поверхностно-активных вещества представляет собой одно или более дополнительных стабилизирующих поверхностно-активных веществ, как описано выше. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит от 0,1% до около 10% одного или более поверхностно-активных веществ. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01 до около 10%, от 0,05 до около 10%, от 0,1% до около 10%, около от 1% до около 10%, около от 2% до около 10%, от 0,01 до около 7%, от 0,05 до около 7%, от 0,1% до около 7%, около от 1% до около 7%, около от 2% до около 7% одного или более поверхностно-активных веществ.

[0159] При использовании с одним или более дополнительными поверхностно-активными

веществами, эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,1% до около 10% одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ. В одном из вариантов осуществления эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01 до около 10%, от 0,05 до около 10%, от 0,1% до около 10%, около от 1% до около 10%, около от 2% до около 10%, от 0,01 до около 7%, от 0,05 до около 7%, от 0,1% до около 7%, около от 1% до около 7%, около от 2% до около 7% одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ.

[0160] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул дополнительно содержит одно или более увеличивающих проницаемость средств, где одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, по отдельности, или в комбинации с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более терпенов, алкалоидов, производных салицилатов и поликатионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний, как описано выше.

[0161] В одном из вариантов осуществления % масс. воды и масла в эмульсии «масло-в-воде» представляет собой % масс., как описано выше.

[0162] В одном из вариантов осуществления везикулообразующие липиды представляют собой липиды, как описано выше.

[0163] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений захвачены эмульсией «масло-в-воде» двухфазной липидной везикулы, липидного бислоя.

[0164] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений захвачены липидным бислоем, эмульсией «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул или ими обоими, как указано выше.

[0165] В одном из вариантов осуществления количество одного или более соединений в липидном бислое, и эмульсии «масло-в-воде» представляет собой количество, как описано выше.

[0166] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений выбраны, без ограничений указанными, из низкомолекулярных соединений, включая отрицательно заряженные низкомолекулярные соединения, углеводы, нуклеиновые кислоты, такие как РНК или ДНК или их гибриды, плазмидная ДНК, олигонуклеотиды, включая синтетические олигонуклеотиды, вирусная ДНК, вакцинальная ДНК, и т.п., белка, пептидов, включая пептидные антигены, так как вакцинальные антигены, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов, гормонов, токсинов и/или ферментов, а также растительных экстрактов и/или витаминов.

[0167] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений выбраны, без ограничений указанными, из пептидов, углеводов, нуклеиновых кислот, вакцинных антигенов, плазмидной ДНК, вакцинальной ДНК, пептидных вакцин, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов, олигонуклеотидов, гормонов, токсинов, ферментов. В одном из вариантов осуществления одно или более соединений выбраны из нуклеиновых кислот, плазмидной ДНК, вакцинальной ДНК и/или олигонуклеотидов. В одном из вариантов осуществления одно или более соединений выбраны из нуклеиновых кислот, плазмидной ДНК, вакцинальной ДНК и/или олигонуклеотидов.

[0168] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул необязательно содержит один или более других компонентов липидных везикул, включая без ограничения указанных, жирные вещества, такие как холестерин, усилители впитывания, поверхностно-активные вещества и/или растворители и их сочетания, как описано выше.

[0169] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул по

настоящему раскрытию предназначена для местной доставки одного или более соединений. В одном из вариантов осуществления местная доставка предназначена для интрадермальной, трансдермальной или трансмукозальной доставки.

[0170] Как указано выше, в одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, описываемая в настоящем документе, может быть косметической композицией.

[0171] В одном из вариантов осуществления косметические композиции на основе двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию необязательно содержат компоненты, обычно используемые в косметических продуктах, например, увлажнители, антиоксиданты, масляные компоненты, поглотители УФ-излучения, эмульгаторы, загустители, спирты, порошкообразные компоненты, красители, водные компоненты, воду и/или различные питательные вещества для кожи, и т.д., по мере необходимости в диапазоне, который не ухудшает действие настоящих композиций и системы. Косметическая композиция может содержать адьюванты и носители, такие как антиоксиданты, стабилизаторы, солюбилизаторы, витамины, пигменты и/или ароматизаторы.

[0172] В одном из вариантов осуществления композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, описываемые в настоящем документе, можно формулировать как крем, тоник, мазь, пасту, лосьон, гель, масло, жидкий спрей, основу или порошок.

[0173] В одном из вариантов осуществления мази или крема можно формулировать на водной или масляной основе с добавлением загустителя и/или гелеобразующего средства. Такие основы могут содержать воду и/или масло, такое как парафиновое масло или растительное масло, такое как арахисовое масло или касторовое масло. Примером основы является вода. Загустители, которые можно использовать в зависимости от природы основы, включают стеарат алюминия, гидрогенизированный ланолин и т.п. Кроме того, лосьоны можно формулировать на водной основе и в основном включать один или более из следующих компонентов: стабилизаторы, эмульгаторы, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители, красители, отдушки и т.п. Мази и кремы также могут содержать эксципиенты, такие как крахмал, трагакант, производные целлюлозы, карбополы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, вигум (магнийсодержащий силикат алюминия), кремниевую кислоту, тальк или их смеси. Лосьоны можно формулировать на водной или масляной основе и, в основном, они также будут содержать один или более из следующих компонентов: стабилизаторы, эмульгаторы, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители, красители, отдушки и т.п. Пены можно получать с известными пенообразующими или поверхностно-активными средствами.

[0174] В одном из вариантов осуществления гели могут быть получены путем смешивания системы доставки (например, двухфазных везикул, описываемых в настоящем документе) с гелеобразующими средствами, такими как коллаген, пектин, желатин, агароза, хитин, хитозан и альгинат. Система доставки может быть включена в состав жидкостей, приготовленных в виде растворов для местного применения, аэрозолей, мистов, спреев, капель и растворов для закапывания в полости тела. Введение системы доставки, например, в слизистую оболочку можно проводить с помощью аэрозоля, который можно получить с помощью распыляемого аэрозоля с помпой для местного нанесения или с дозатором, или путем закапывания.

[0175] Также предлагается контейнер, содержащий композицию, описываемую в настоящем документе. Контейнер необязательно может быть контейнером для спрея, необязательно контейнером для распыляемого аэрозоля с помпой.

[0176] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию содержится в субстрате с покрытием, например, в повязках, упаковках, пленках или

сетках, которые могут быть покрыты композицией двухфазных липидных везикул, и использоваться непосредственно на коже или слизистой оболочке.

[0177] В одном из вариантов осуществления композиция двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, описываемая в настоящем документе, может содержаться в системе трансдермальной доставки, принимая одну из различных форм, например, пластыря или листовой маски.

[0178] В одном из вариантов осуществления трансдермальная система доставки содержит подложку; и матричный слой, содержащий композицию двухфазных липидных везикул, описываемую в настоящем документе, расположенный на подложке, где матричный слой предназначен для контакта с кожей.

[0179] В одном из вариантов осуществления подложка представляет собой или содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из сложных полиэфиров, таких как полиэтиленовые терефталаты (ПЭТ), а также поликарбонаты, полиолефины, такие как, например, полиэтилены, полипропилены или полибутилены, полиэтиленоксиды, полиуретаны, полистиролы, полиамиды, полиимиды, поливинилацетаты, поливинилхлориды, поливинилиденхлориды, сополимеризаты, такие как, например, акрилонитрил-бутадиен-стиролтерполимеры или этилен-винилацетат-сополимеризаты. Предпочтительный материал для подложки выбран из сложного полиэфира, в частности, из полиэтилентерефталата. Подложка этого типа может быть получена, например, от 3М (США) под торговым наименованием Scotchpak 1109.

[0180] В одном из вариантов осуществления защитный слой представляет собой окклюзионный защитный слой.

[0181] Защитный слой может быть изготовлен, например, из сложных полиэфиров.

[0182] В другом варианте осуществления подложка содержит наружную ленту, которая выступает в боковом направлении за края матричного слоя, обеспечивая адгезию или лучшую адгезию трансдермальной системы доставки к коже. Внешняя лента может содержать слой адгезива, свободный от активных компонентов и внешнюю пленку. Внешняя пленка может быть полимером, выбранным из группы, содержащей полиолефины, олефиновые сополимеризаты, сложные полиэфиры, сополиэфиры, полиамиды, сополиамиды, полиуретаны и т.п. Примерами подходящих материалов, которые могут быть упомянуты, являются сложные полиэфиры, и из них, полиэтилентерефталаты, а также поликарбонаты, полиолефины, такие как, например, полиэтилены, полипропилены или полибутилены, полиэтиленоксиды, полиуретаны, полистиролы, полиамиды, полиимиды, поливинилацетаты, поливинилы, поливинилиденхлориды, сополимеры, такие как, например, акрилонитрил-бутадиен-стиролтерполимеры или этилен-винилацетат-сополимеры.

[0183] В одном из вариантов осуществления адгезив может быть, например, полиизобутиленовым (PIB) адгезивом.

[0184] В одном из вариантов осуществления подложка имеет толщину, которая составляет, по меньшей мере, около 5 мкм, по меньшей мере, около 10 мкм, по меньшей мере, около 15 мкм, по меньшей мере, около 20 мкм, по меньшей мере, около 25 мкм, по меньшей мере, около 50 мкм, по меньшей мере, около 75 мкм, по меньшей мере, около 100 мкм, по меньшей мере, около 125 мкм, или приблизительно до 250 мкм, приблизительно до 200 мкм, приблизительно до 150 мкм, приблизительно до 100 мкм или до 50 мкм, или любая комбинация из указанных выше. Подложка может, например, иметь толщину от 5 мкм до 200 мкм или любой шаг в 0,1 мкм от 5 мкм до 200 мкм.

[0185] Когда трансдермальная система доставки представляет собой пластырь, толщина защитного

слоя может быть, по меньшей мере, около 75 мкм или, по меньшей мере, около 100 мкм и менее чем, например, 200 мкм или менее чем, например, 150 мкм.

[0186] Когда трансдермальная система доставки представляет собой маску, толщина подложки может быть, по меньшей мере, 10 мкм или, по меньшей мере, 20 мкм и менее чем, например, 100 мкм или менее чем, например, 75 мкм.

[0187] Матричный слой имеет поверхность, предназначенную для размещения на коже, которая может быть обозначена как как сторона нанесения. Сторона нанесения может быть выполнена так, чтобы содержать чувствительный к давлению адгезионный материал по всей ее поверхности, например, поверхностный самоклеящийся клей, или она может быть выполнена так, чтобы быть адгезивной только в части ее поверхности.

[0188] В одном из вариантов осуществления трансдермальная система доставки дополнительно содержит защитный слой, также известный как защитное покрытие, которая наносится на композицию, содержащую матричный слой, и который удаляется перед нанесением трансдермальной системы доставки. Для облегчения удаления защитного слоя в некоторых вариантах осуществления защитный слой выступает за край подложки, например, оставшегося пластыря.

[0189] В одном из вариантов осуществления трансдермальная система доставки представляет собой пластырь.

[0190] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений являются терапевтическими соединениями. Таким образом, композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, описываемые в настоящем документе, представляют собой фармацевтические композиции. Таким образом, двухфазные липидные везикулы по настоящему раскрытию подходящим образом вводят в состав фармацевтических композиций для введения индивидуумам в биологически совместимой форме, подходящей для местного введения и содержащей фармацевтически приемлемые носители. В одном из вариантов осуществления одно или более соединений являются терапевтическими соединениями, выбранными из одного или более терапевтических соединений, описываемых в настоящем документе.

III. Способы получения композиций по настоящему раскрытию

[0191] Композиции по настоящему раскрытию получают путем смешивания масляных компонентов эмульсии «масло-в-воде» с водными компонентами эмульсии «масло-в-воде», где либо масляные компоненты, либо водные компоненты эмульсии «масло-в-воде» содержат одно или более поверхностно-активных веществ для эмульгирования масляного компонента с водным компонентом эмульсии «масло-в-воде». В одном из вариантов осуществления поверхностно-активное вещество смешивают с водным компонентом и добавляют к маслу для получения эмульсии. Эмульсию «масло-в-воде» затем смешивают с солюбилизированным везикулообразующим липидом и, в случае добавления, с другими липидными компонентами в условиях смешивания, эффективных для получения двухфазных липидных везикул.

[0192] Одно или более увеличивающих проницаемость средств и одно или более соединений добавляют к масляному компоненту эмульсии «масло-в-воде», к водному компоненту эмульсии «масло-в-воде» или к обоим компонентам. Альтернативно, или в дополнение, одно или более увеличивающих проницаемость средств и одно или более соединений можно добавлять к липидному компоненту.

[0193] Таким образом, настоящая заявка относится к способу получения двухфазных липидных везикул, предусматривающему:

а) получение эмульсии «масло-в-воде», содержащей одно или более поверхностно-активных веществ, путем смешивания масляных компонентов эмульсии «масло-в-воде» с водными компонентами эмульсии

«масло-в-воде», где масляные компоненты и/или водные компоненты эмульсии «масло-в-воде» содержат одно или более поверхностно-активных веществ;

b) растворение везикулообразующих липидов в приемлемом растворителе, отличном от воды;

c) добавление одного или более соединений и одного или более увеличивающих проницаемость средств к масляным компонентам и/или водным компонентам стадии a), и/или солюбилизованным везикулообразующим липидам стадии b);

d) добавление эмульсии «масло-в-воде» к солюбилизованным везикулообразующим липидам; и

e) смешивание эмульсии «масло-в-воде» и солюбилизованных везикулообразующих липидов в условиях смешивания, эффективных для получения двухфазных липидных везикул, содержащих липидный бислой, содержащий везикулообразующие липиды, и эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами.

[0194] В одном из вариантов осуществления фармацевтическая композиция, т.е. композиция липидных везикул, предназначена для местного введения, причем композиция содержит липидную везикулу, содержащую внешний липидный бислой, эмульсию «масло-в-воде» и терапевтическое соединение; композицию получают путем: (a) смешивания масла с водой для получения эмульсии «масло-в-воде»; (b) смешивания эмульсии «масло-в-воде» из (a) по меньшей мере, с одним везикулообразующим липидом таким образом, что эмульсия «масло-в-воде» покрыта внешним липидным бислоем; и (c) добавления терапевтических соединений и усилителей впитывания во время (a) и/или (b), где соединение представляет собой молекулу, характеризующуюся молекулярной массой от 50 до 5 МДа; и одно или более увеличивающих проницаемость средств повышают количество соединения, которое впитывается в количество кожи, относительно той же самой композиции в отсутствие одного или более увеличивающих проницаемость средств.

[0195] В одном из вариантов осуществления смешивание масляных компонентов эмульсии «масло-в-воде» с водными компонентами эмульсии «масло-в-воде» везикул со стадии a) и/или условий смешивания со стадии e) предусматривает использование перемешивания, такого как гомогенизация или эмульгирование, или способы микроэмульсии, которые не включают перемешивание. В одном из вариантов осуществления перемешивание включает гомогенизацию под высоким давлением. Гомогенизация под высоким давлением обеспечивает относительно точный контроль композиции липидных везикул. Гомогенизация под высоким давлением подходит для низкомолекулярных соединений и пептидов или белков, устойчивых к сдвигу. В одном из вариантов осуществления полученная композиция представляет собой любую одну из композиций липидных везикул, описываемых в настоящем документе.

[0196] В одном из вариантов осуществления другие липидные компоненты добавляют на любой из стадий от a) до e).

[0197] В одном из вариантов осуществления одно или более поверхностно-активных веществ выбраны из одного или более стабилизирующих поверхностно-активных веществ и/или одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ, описываемых в настоящем документе.

[0198] В одном из вариантов осуществления одно или более увеличивающих проницаемость средств, одно или более соединений, эмульсия «масло-в-воде», везикулообразующий липид, приемлемый растворитель и/или другие липидные компоненты являются такими, как описано выше.

[0199] Композиции липидных везикул по настоящему раскрытию также можно получать известными в данной области способами, например, способами, раскрытыми в патенте США № 5993852, патенте США № 5853755 и патенте США № 5993851, включенными в настоящий документ посредством ссылки.

[0200] В одном из вариантов осуществления композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, описываемая в настоящем документе, может содержаться в системе трансдермальной доставки, принимая одну из различных форм, например, пластыря или листовой маски. В одном из вариантов осуществления композиции двухфазных липидных везикул представляют собой трансдермальный пластырь.

[0201] В одном из вариантов осуществления трансдермальный пластырь можно получать с использованием способов, известных в области техники трансдермальных пластырей. Способ получения, как правило, предусматривает приготовление матричного слоя, содержащего две фазы (т.е., смешивание адгезива и двухфазных липидных везикул и добавок, если таковые имеются), заливку матричного слоя на подложку или съемный защитный слой и удаление растворителя из матрицы

IV. Способы и применение по настоящему раскрытию

[0202] Двухфазные липидные везикулы представляют собой липосомы т.е., микроскопические везикулы, состоящие из одного фосфолипидного бислоя или множества концентрических фосфолипидных бислоев, которые окружают эмульсию «масло-в-воде». Эти липидные везикулы служат в качестве носителей для местной доставки соединений, которые могут быть гидрофобными или гидрофильными. Липидные везикулы, как правило, являются биосовместимыми, биоразлагаемыми и нетоксичными носителями для доставки лекарственного средства.

[0203] Композиции по настоящему раскрытию можно применять для местной доставки одного или более соединений. Таким образом, настоящая заявка относится к способу доставки одного или более соединений путем местного введения индивидууму композиций двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию на кожу или слизистую оболочку.

[0204] Заявка также относится к применению композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для доставки одного или более соединений местно на кожу или слизистую оболочку, а также к применению композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для получения лекарственного средства для доставки одного или более соединений местно на кожу или слизистую оболочку. Заявка дополнительно относится к композициям липидных везикул по настоящему раскрытию для доставки одного или более соединений местно на кожу или слизистую оболочку.

[0205] Было показано, композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, содержащие одно или более увеличивающих проницаемость средств, описываемых в настоящем документе, улучшают проникновение через кожу одного или более соединений относительно таких же или аналогичных композиций, отличающихся отсутствием одного или более увеличивающих проницаемость средств. Было показано, что композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию и косметические композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию, содержащие одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ, описываемых в настоящем документе, улучшают проникновение через кожу одного или более соединений относительно таких же или аналогичных композиций, отличающихся наличием монокатионных поверхностно-активных веществ вместо ди- или поликатионных поверхностно-активных веществ.

[0206] Таким образом, настоящая заявка также относится к способу улучшения местной доставки одного или более соединений, предусматривающему введение эффективного количества композиций двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию на кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму.

[0207] Заявка также относится к применению композиций липидных везикул по настоящему

раскрытию или косметических композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для улучшения местной доставки одного или более соединений в кожу или слизистую оболочку, а также к применению композиций липидных везикул по настоящему раскрытию или косметических композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для получения лекарственного средства для улучшения местной доставки одного или более соединений в кожу или слизистую оболочку. Заявка дополнительно относится к композициям липидных везикул по настоящему раскрытию или к косметическим композициям липидных везикул по настоящему раскрытию для улучшения местной доставки одного или более соединений в кожу или слизистую оболочку.

[0208] В одном из вариантов осуществления настоящая заявка относится к способу лечения или профилактики у индивидуума состояний кожи, связанных с избыточной или дефектной выработкой коллагена, предусматривающему введение нуждающемуся в этом индивидууму косметических композиций липидных везикул по настоящему раскрытию.

[0209] Заявка также относится к применению косметических композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для лечения или профилактики состояний кожи, связанных с чрезмерным или дефектным коллагеном, а также к применению косметических композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для получения лекарственного средства для лечения или профилактики кожных заболеваний, связанных с чрезмерным или дефектным коллагеном. Заявка дополнительно относится к косметическим композициям липидных везикул по настоящему раскрытию для лечения или профилактики состояний кожи, связанных с чрезмерным или дефектным коллагеном.

[0210] В одном из вариантов осуществления состояния кожи, связанные с избыточным или дефектным коллагеном, представляют собой старение кожи, эластичность кожи, стрии, растяжки, морщины, сосудистые заболевания, связанные с коллагеном, такие как кожная склеродермия, очаговая склеродерма, волчанка, ревматоидный артрит, височный артериит, наследственные заболевания, связанные с коллагеном, такие как синдром Элерса-Данлоса, синдром Марфана.

[0211] В одном из вариантов осуществления одно или более соединений представляют собой одно или более терапевтических соединений. Таким образом, композиции двухфазных липидных везикул представляет собой фармацевтические композиции двухфазных липидных везикул.

[0212] Таким образом, настоящая заявка также относится к способу лечения заболевания, нарушения или состояния, поддающегося лечению путем доставки одного или более терапевтических соединений путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию местно в кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму. В одном из вариантов осуществления композиции двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию вводят местно в кожу.

[0213] Заявка также относится к применению композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для лечения заболеваний, нарушений или состояний, поддающихся лечению путем местного введения одного или более терапевтических соединений по настоящему раскрытию в кожу или слизистую оболочку, а также к применению композиций липидных везикул по настоящему раскрытию для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, нарушений или состояний, поддающихся лечению путем доставки одного или более терапевтических соединений местно в кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму. Заявка дополнительно относится к применению композиций липидных везикул для лечения заболеваний, нарушений или состояний, поддающихся лечению путем местной доставки одного или более терапевтических соединений на кожу или слизистую оболочку.

[0214] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние, поддающееся лечению путем доставки одного или более терапевтических соединений путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций двухфазных липидных везикул по настоящему раскрытию местно на кожу или слизистую оболочку, представляет собой состояние кожи, связанное с чрезмерным или дефектным образованием коллагена, воспаление, боль, грибковую инфекцию, вирусную инфекцию, кожные/дерматологические заболевания, ревматические заболевания, заболевания суставов, старение кожи или рак. В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой старение кожи. В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой состояние кожи, связанное с избыточной или дефектной выработкой коллагена.

[0215] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание кожи. В одном из вариантов осуществления заболевание кожи представляет собой склеродермию, атопический дерматит, псориаз, состояния, характеризующиеся дефицитом какого-либо цитокина, состояния, характеризующиеся дефицитом IFN γ , генодерматозы (кожные заболевания генетического происхождения), в том числе нарушения, связанные с ломкостью эпидермиса, нарушение кератинизации, нарушение волос, нарушение пигментации, порфирии, мультисистемные нарушения и разные виды раков. В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой формы наследственного буллезного эпидермолиза (такие как узловой БЭ и дистрофический БЭ), ламеллярный ихтиоз и/или X-сцепленный ихтиоз и пигментную ксеродерму.

[0216] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой инфекцию. В одном из вариантов осуществления инфекция представляет собой вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию или грибковую инфекцию.

[0217] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой сексуальную дисфункцию. В одном из вариантов осуществления сексуальная дисфункция представляет собой эректильную дисфункцию или импотенцию.

[0218] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой наследственные бородавки.

[0219] В одном из вариантов осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой боль или воспаление. В одном из вариантов осуществления боль представляет собой острую боль или хроническую боль.

[0220] В одном из вариантов осуществления индивидуум представляет собой млекопитающее. В одном из вариантов осуществления индивидуум является человеком.

[0221] Дозировка композиций по настоящему раскрытию может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства соединения, способ введения, возраст, здоровье и масса реципиента, характер и степень симптомов, частота лечения и тип одновременного лечения, если таковое имеется, и скорость клиренса соединений у индивидуума, подлежащего лечению. Специалист в данной области может определить подходящую дозировку, исходя из вышеперечисленных факторов. Композиции по настоящему раскрытию можно вводить изначально в подходящей дозировке, которую можно корректировать по мере необходимости, в зависимости от клинического ответа. Дозировки, как правило, подбирают для поддержания уровня соединений в сыворотке около от 0,01 мкг/мл до около 1000 мкг/мл, или около от 0,1 мкг/мл до около 100 мкг/мл. Иллюстративное количество составляет около от 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, около от 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, около от 0,01 мг/кг до около 1 мг/кг или около от 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Соединения по настоящему раскрытию можно вводить в виде разовой суточной, недельной

или месячной дозы, или общая суточная доза может быть разделена на две, три или четыре суточные дозы.

[0222] В одном из вариантов осуществления композиции по настоящему раскрытию вводят, по меньшей мере, раз в неделю. Однако в другом варианте осуществления соединения вводят индивидууму около от одного раза в две недели, три недели или один месяц. В другом варианте осуществления соединения вводят около от одного раза в неделю до около одного раза в день. В другом варианте осуществления соединения вводят 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день. Продолжительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, нарушения или состояния, возраста индивидуума, концентрации и/или активности соединений по раскрытию, и/или их сочетания. Также следует понимать, что эффективная дозировка соединения, используемого для лечения, может увеличиваться или уменьшаться в ходе конкретной схемы лечения. Изменения в дозировке приводят к результатам, которые становятся очевидными с помощью стандартных диагностических анализов, известных в данной области. В некоторых случаях необходимо продолжительное введение. Например, соединения вводят индивидууму в количестве и продолжительности, достаточной для лечения индивидуума.

Примеры

[0223] Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют настоящую заявку.

Пример 1: Иллюстративные композиции липидных везикул

A. Способы

Способ 1: Исследования клеточной диффузии *in vitro*:

[0224] Кожу молочной железы человека со всеми слоями получали у женщин-доноров, перенесших плановые операции по маммопластике в Королевской университетской больнице Университета Саскачевана (Саскатун, Южная Каролина, Канада). Одобрение для сбора образцов кожи было предоставлено Комитетом по этике человека Университета Саскачевана. Кожу собирали в течение 2 часов после операции, очищали от подкожного жира и хранили при -20°C до использования. Линейные диффузионные ячейки Bronaugh с диаметром отверстия 9 мм ($0,63\text{ см}^2$) устанавливали на водоизолированный нагреватель ячеек (PermeGear, Inc., Hellertown, PA) и устанавливали постоянную температуру 32°C . Предварительно нарезанные срезы кожи площадью 1 см^2 помещали в диффузионную камеру роговым слоем вверх. Перфузионный буфер (100 мМ фосфатного буфера с 0,05% Na-азидом) при 37°C циркулировал через нижнюю половину диффузионной ячейки со скоростью 1 мл/ч с помощью перистальтического насоса. На поверхность кожи наносили по 0,1 мл составов. После 24-часовой инкубации образцы кожи удаляли из ячеек и их поверхность промывали 3 раза по 10 мл воды каждый раз. Каждый образец кожи дважды высушивали промокиванием и очищали закрепленной чистящей лентой, чтобы удалить с поверхности избыток состава. Образцы кожи анализировали с помощью СЭЖХ гомогенатов кожи или путем конфокальной микроскопии криосрезов.

Способ 2: Получение гомогената кожи для анализа СЭЖХ

[0225] Образцы кожи индивидуально гомогенизировали с использованием диссоциатора gentleMACS™ (Miltenyi Biotec, Inc., Auburn, CA). Каждый срез кожи восстанавливали в 1 мл метанола (для образцов диклофенака) или 1 мл ацетонитрила (для ибупрофена), добавляли в пробирку softMACS™ M (Miltenyi Biotec, Inc.) и гомогенизировали с использованием программы экстракции белков (10×55 сек). Затем образцы фильтровали с использованием $0,2\text{ мкм}$ мембранного фильтра для шприцев Acrodisc® GH Polypro (Pall Corp., Ville St. Laurent, QC, Канада) в 2 мл сертифицированные LC/GC прозрачные стеклянные флаконы с максимальным восстановлением (Waters Corp., Milford, Массачусетс).

[0226] Хроматографическую систему для СЭЖХ ACQUITY класса H, содержащую аппарат для растворителей bioQuaternary, автосемплер (аппарат для биообразцов-проточная игла), УФ-детектор с

переменной длиной волны (матрица фотодиодов $e\lambda$) и аппарат для колонок, управляемую программой Empower 3 (Waters Corp.), использовали для анализа и проверки способа для целей данного исследования.

[0227] Анализы проводили на колонке 1,7 мкм ВЕН300 C18 50 мм×2,1 мм внутреннего диаметра. (Waters Corp.) с подогревом до 30°C (для диклофенака) и до 35°C (для ибупрофена) с объемом впрыска 5 мкл. Подвижную фазу (растворитель А – 0,65 метанола:0,35 воды milliQ с рН, доведенным до 2,5 с использованием фосфорной кислоты для анализа диклофенака и 0,67 воды milliQ:0,34 ацетонитрила для анализа ибупрофена) была прокачивали при 0,45 мл/мин (для анализа диклофенака) и 0,55 мл/мин (для анализа ибупрофена) в изократическом режиме. Общее время анализа составило 5 минут и 10 минут для анализа диклофенака и ибупрофена, соответственно. Подвижную фазу, растворы стандартов и образцов фильтровали через шприцевой фильтр с мембраной Acrodisc® GH Polypore 0,2 мкм (Pall Corp.) и использовали при температуре окружающей среды. Диапазон обнаружения УФ был установлен на уровне 200–260 нм для диклофенака, а собранные данные были нанесены при 254 нм. Для ибупрофена диапазон обнаружения УФ составлял 200-250 нм, а собранные данные были нанесены на график при 220 нм. Калибровка и количественный анализ (общая площадь пика) были рассчитаны с использованием программы Empower 3.

Способ 3: Исследования *in vivo*

[0228] Эксперименты на животных были одобрены Комитетом Университета Ватерлоо Комитетом по рассмотрению протокола ухода за животными. Для доставки *in vivo* использовали мышей CD1 (Charles River). Всех животных (включая контроль) перед лечением анестезировали изофлураном и коротко брили за сутки до лечения. Выбрите место промывали раствором дистиллированной воды с помощью стерильной марли и сушили. Раствор «голой» плазмидной ДНК или составы плазмидной ДНК (50 мкл, содержащие плазмиду, кодирующую 25 мкг tD-томатно-красного флуоресцентного белка (RFP), для каждого животного) наносили на выбритую область и покрывали окклюзионной повязкой parafilm/Opsite, которую удерживали на месте с помощью полиэтиленовой ленты в течение 24 часов. Обработанный участок кожи вырезали через 24 часа после обработки.

Способ 4: Конфокальная микроскопия

[0229] Образцы кожи мыши или человека характеризовали с помощью конфокальной микроскопии с использованием конфокального микроскопа Zeiss LSM 710. Все образцы были погружены в матричную среду, оптимальную для температуры получения срезов, и заморожены для криосрезов. Делали криосрезы образцов кожи толщиной 10 мкм с помощью криостата Leica CM1850. Изображения срезов кожи с помощью конфокальной микроскопии срезов кожи получали с помощью Zeiss LSM 710 CLSM с использованием линий HeNe-лазера (543 и 633 нм) для tdTomato (546/579) и родамина (570/590), лазера 488 нм для FITC-инсулина и FITC-IgG и либо объектив Plan-Apochromat 20×/0,80 в сухом виде, либо 63×/1,40 в масляной иммерсии. Выбор оптического увеличения применяли в отдельных случаях. Интенсивность лазера, настройки точечной диафрагмы и коэффициента усиления были одинаковыми для разных наборов образцов, чтобы можно было сравнить измерения относительной интенсивности флуоресценции. Изображения получали и обрабатывали с использованием программы Zen 2009.

[0230] Образец «без лечения» использовали для подтверждения настройки коэффициента усиления и точечной диафрагмы для исключения шумов и аутофлуоресценции фона для последующих образцов с лечением.

В: Иллюстративные составы композиций липидных везикул

1. Иллюстративные составы липидных везикул с ибупрофеном

Стадия 1: Получение системы А (эмульсия «масло-в-воде»):

Система А для иллюстративных составов липидных везикул с ибупрофеном IB1-IB-6 (субмикронная эмульсия «масло-в-воде») выглядит следующим образом:

Масляная фаза	Оливковое масло	5%
	Хлорид бензалкония	0,05%
	Пропилпарабен	0,05%
	Глицерилмоностеарат NE	1%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax BB4 (пчелиный воск)	0,28%
Водная фаза	Ceteth-10	1%
	Tween 80	1%
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Стадия 2: Способ получения системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») (применимый для всех составов):

1. Ингредиенты масляной фазы и водной фазы взвешивали в отдельных стаканах.
2. Оба стакана нагревали до $\sim 70^{\circ}\text{C}$, чтобы полностью расплавить и соединить все компоненты.
3. Водную фазу добавляли к масляной фазе одним быстрым добавлением при энергичном перемешивании шпателем с образованием сырой масляной эмульсии, быстро дающей гомогенный молочный раствор (~ 2 минуты) в водяной бане при 70°C .
4. Состав обрабатывали партиями с использованием микрофлюидизатора LV1 или гомогенизатора Nano DeVee с модулем Z5 три раза при 20000 фунтов на квадратный дюйм.

Стадия 3: Получение везикул:

Иллюстративный состав с ибупрофеном IB1:

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

[0231] Способ получения везикул (применим ко всем составам):

1. Компоненты липидной фазы взвешивали в стеклянный флакон емкостью 20 мл.
2. Флакон нагревали до $\sim 70^{\circ}\text{C}$ в водяной бане, чтобы полностью расплавить и соединить все компоненты.
3. Водную фазу (система А) добавляли к жидкой фазе одним быстрым добавлением.

4. Смесь периодически встряхивали и нагревали в течение 5 с/5 с в течение 8-10 циклов до образования однородного кремообразного лосьона.

[0232] Следующие иллюстративные составы липидных везикул получали с использованием способа, описанного выше для состава ибупрофена IB1.

b. состав с ибупрофеном IB2

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Ментол	1%
	Камфора	1%
	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

[0233] Примечание: ментол и камфору предварительно смешивали без нагревания в стеклянном флаконе с помощью шпателя до образования эвтектической смеси. После того, как смесь была полностью перемешана и переведена в жидкое состояние, добавляли систему А и хорошо встряхивали. Затем эту смесь добавляли к липидной фазе, как описано выше.

c. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB3А

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Пиперин	0,1%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

d. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB3В

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Пиперин	0,1%
	Oleth-2	2%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для

		доведения до 100
--	--	---------------------

e. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB4A

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Метилсалицилат	2,5%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

f. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB4B

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Метилсалицилат	2,5%
	Oleth-2	2%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

g. Иллюстративный состав IB5A

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Нерол	1%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

h. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB5B

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
---------------	----------------	-----

	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Нерол	1%
	Oleth-2	2%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

i. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB6A

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Тимол	1%
	Oleth-2	1%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

j. Иллюстративный состав с ибупрофеном IB6B

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Тимол	1%
	Oleth-2	2%
	Ибупрофен	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

2. Иллюстративные составы липидных везикул с диклофенаком

Стадия 1: Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде»)

[0234] Система А для иллюстративных составов липидных везикул с диклофенаком DF1 и DF2

выглядит следующим образом:

Масляная фаза	Оливковое масло	5%
	Хлорид бензалкония	0,05%

	Пропилпарабен	0,05%
	Кродамол GMS	1%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax BB4	0,28%
Водная фаза	Ceteth-10	1%
	Tween 80	1%
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для 00

[0235] Систему А получали при помощи способа, описанного выше для состава с ибупрофеном IB1.

Стадия 2: Получение везикул

[0236] Следующие иллюстративные составы липидных везикул с диклофенаком получали при помощи способа, описанного выше для состава с ибупрофеном IB1.

а) Иллюстративный состав с диклофенаком DF1

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Пиперин	1%
	Tween 80	1%
	ПЭГ-4 дилаурат	1%
	Диклофенак	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

б) Иллюстративный состав с диклофенаком DF2

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
	Метилсалицилат	2,5%
	Tween 80	1%
	ПЭГ-4 дилаурат	1%
	Диклофенак	5%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для

		доведения до 100
--	--	---------------------

3. Иллюстративные составы липидных везикул с пептидами и белками

[0237] Следующие иллюстративные составы липидных везикул с пептидами и белками получали при помощи способа, описанного выше для состава с ибупрофеном IB1.

а) Иллюстративный состав липидных везикул 1 с 12-мерным пептидом (м.масса 1200), инсулином (м.масса 6000) и IgG (150000) (состав липидных везикул 1 с пептидом)

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для составов:

Масляная фаза	Лабрафак СС	5%
	Глицерилмоностеарат NE	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%
Водная фаза	Arlasilk EFA (Фосфолипид EFA)	5%
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид (Sunlipon 90H)	7%
	Холестерин	1,75%
	монолауроиллизин	2%
	Oleth-2	1%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Родамин-12-мерный пептид:12-мерный пептид 1:1 или FITC-инсулин или FITC-IgG	0,1%
	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

б) Иллюстративный состав липидных везикул 2 с 12-мерным пептидом (м.масса 1200), инсулином (м.масса 6000) и IgG (150000) (состав липидных везикул 2 с пептидом)

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде»):

Масляная фаза	Лабрафак СС	5%
	Глицерилмоностеарат NE	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%
Водная фаза	Полисорбат 80	2%

	Сорбитана монопальмитат (Span 40)	0,5
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид (Sunlipon 90H)	7%
	Холестерин	1,75%
	ПЭГ-4 дилаурат	1%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Родамин-12-мерный пептид:12-мерный пептид 1:1 или FITC-инсулин или FITC-IgG	0,1%
	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

с) Иллюстративный состав липидных везикул 3 с 12-мерным пептидом (м.масса 1200), инсулином (м.масса 6000) и IgG (150000) (состав липидных везикул 3 с пептидом)

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде»):

Масляная фаза	Лабрафак СС	5%
	Глицерилмоностеарат NE	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%
Водная фаза	Полисорбат 80	2%
	Сорбитана монопальмитат (Span 40)	0,5
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид (Sunlipon 90H)	7%
	Холестерин	1,75%
	монолауроиллизин	2%
	Oleth-2	1%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Родамин-12-мерный пептид:12-мерный пептид 1:1 или	0,1%

	FITC-инсулин или FITC-IgG	
	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

d) Иллюстративный состав липидных везикул 4 с 12-мерным пептидом (м.масса 1200), инсулином (м.масса 6000) и IgG (150000) (состав липидных везикул 4 с пептидом)

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для составов:

Масляная фаза	Лабрафак СС	5%
	Глицерилмоностеарат NE	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%
Водная фаза	Arilasik EFA (Фосфолипид EFA)	5%
	Метилпарабен	0,15%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид (Sunlipon 90Н)	7%
	Холестерин	1,75%
	Oleth-2	1%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Родамин-12-мерный пептид: 12-мерный пептид 1:1 или FITC-инсулин или FITC-IgG	0,1%
	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

4) Составы липидных везикул с нуклеиновыми кислотами

[0238] Следующие иллюстративные составы липидных везикул с нуклеиновыми кислотами получали при помощи способа, описанного выше для иллюстративного состава с ибупрофеном IB1.

а) Сравнительные составы липидных везикул с плазмидой F-TOM-1

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для F-TOM-1

Масляная фаза	Оливковое масло	5%
	Глицерилмоностеарат	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%

Водная фаза	Фосфолипид EFA	5%
	Метилпарабен	0,1%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

b) Иллюстративный состав липидных везикул с плазмидой F-ТОМ-2

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для F-ТОМ-2

Масляная фаза	Оливковое масло	5%
	Глицерилмоностеарат	1,2%
	Цетиловый спирт	0,6%
	Synchrowax ВВ4 (пчелиный воск)	0,3%
	Пропилпарабен	0,05%
Водная фаза	Димерное поверхностно-активное вещество 16-3-16	0,1%
	Tween 80	0,5%
	Метилпарабен	0,1%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипид 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

c) Иллюстративный состав липидных везикул с плазмидой F-ТОМ-3

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для F-ТОМ-3

Масляная фаза	Лабрафак СС (среднецепочечные триглицериды)	3%
	Фосфолипид	2%

Водная фаза	Димерное поверхностно-активное вещество 12-3-12	0,1%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

д) Иллюстративный состав липидных везикул с плазмидой F-TOM-4

Получение системы А (субмикронной эмульсии «масло-в-воде») для F-TOM-4

Масляная фаза	Лабрафак СС (среднецепочечные триглицериды)	3%
	Фосфолипид	2%
Водная фаза	Димерное поверхностно-активное вещество 12-7NCH3-12	0,1%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Холестерин	2%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для доведения до 100

е) Иллюстративный состав липидных везикул с плазмидой F-TOM-5

Получение системы А (субмикронная эмульсия «масло-в-воде») для F-TOM-5

Масляная фаза	Лабрафак СС (среднецепочечные триглицериды)	3%
	Фосфолипид	2%
Водная фаза	Димерное поверхностно-активное вещество 12-7NH-12	0,1%
	Вода Milli-Q	В количестве, достаточном для доведения до 100

Получение везикул:

Липидная фаза	Фосфолипон 90Н	10%
	Метиловый эфир лауроилкапроиллизина	2,5%
	Пропиленгликоль	7%
Водная фаза	Система А	В количестве, достаточном для

	доведения до 100
--	------------------

С. Результаты и обсуждение

Кожная доставка ибупрофена и диклофенака

[0239] Результаты диффузии клеток *in vitro* и анализа гомогенатов кожи (см. таблицу 3 и таблицу 4 ниже) показывают, что улучшение доставки ИБ и ДФ было достигнуто за счет включения компонента, усиливающего впитывание, в иллюстративные составы двухфазных липидных везикул. Выявлено, что добавление гидрофобного неионного поверхностно-активного вещества с ГЛБ <10, например, одного с ГЛБ 4-7, такого как Oleth-2, улучшает доставку в жизнеспособный эпидермис. Дальнейшее усиление может быть достигнуто, когда добавляю дополнительный усилитель впитывания, такой как терпены (такие как ментол, камфора, метилсалицилат) или алкалоиды (такие как пиперин) (таблица 3). Эффект усиленного проникновения гидрофобного неионного поверхностно-активного вещества, такого как Oleth-2, может быть дополнительно усилен за счет увеличения его концентрации в составе (например, от 1% до 2%) (таблица 3).

Таблица 3. Кожная доставка ибупрофена. Концентрацию ДФ измеряли в гомогенатах кожи с использованием СЭЖХ. Данные представлены в виде среднего \pm s.d. (n=4). (Кожа целиком = лекарственное средство, связанное с поверхностью, удаляли двумя полосками D-square. Кожа, с которой удален роговой слой = только жизнеспособные слои кожи; кожу очищали 2+10 раз полосками D-square)

Образец	Тип состава	Среднее количество ИБ (мг/г кожи)	Среднее количество ИБ (мг/см ²)
IB0*, кожа целиком	Двухфазные везикулы (сопоставимая формула)* *такая же как F-TOM-1	0,29 \pm 0,018	0,086 \pm 0,009
IB0*, кожа, с которой удален роговой слой		0,30 \pm 0,094	0,090 \pm 0,05
IB1, кожа целиком	Двухфазные везикулы +Oleth-2 (1%)	0,63 \pm 0,108	0,12 \pm 0,031
IB1, кожа, с которой удален роговой слой		0,54 \pm 0,167	0,10 \pm 0,049
IB2, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1 +Oleth-2 (1%) +ментол +камфора в системе А	0,97 \pm 0,244	0,17 \pm 0,063
IB2, кожа, с которой удален роговой слой		0,94 \pm 0,266	0,17 \pm 0,062
IB3А, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1 +Oleth-2 (1%) +пиперин в липидной фазе	0,928 \pm 0,293	0,18 \pm 0,078
IB3А, кожа, с которой удален роговой слой		0,76 \pm 0,437	0,15 \pm 0,102
IB3В, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1 + Oleth-2 (2%) +пиперин	1,07 \pm 0,126	0,20 \pm 0,023
IB3В, кожа, с которой удален роговой слой		0,72 \pm 0,117	0,14 \pm 0,043

IB4A, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	1,02±0,292	0,19±0,062
IB4A, кожа, с которой удален роговой слой	+Oleth-2 (1%) +метилсалицилат в липидной фазе	1,00±0,385	0,19±0,079
IB4B, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	1,54±0,498	0,27±0,099
IB4B, кожа, с которой удален роговой слой	+ Oleth-2 (2%) +метилсалицилат в липидной фазе	1,23±0,342	0,22±0,070
IB5A, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	0,67±0,232	0,17±0,081
IB5A, кожа, с которой удален роговой слой	+Oleth-2 (1%) +нерол в липидной фазе	0,56±0,322	0,14±0,087
IB5B, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	1,00±0,656	0,19±0,143
IB5B, кожа, с которой удален роговой слой	+Oleth-2 (2%) +нерол в липидной фазе	0,71±0,54	0,14±0,118
IB6A, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	0,41±0,222	0,08±0,055
IB6A, кожа, с которой удален роговой слой	+Oleth-2 (1%) +тимол в липидной фазе	0,42±0,114	0,08±0,035
IB6B, кожа целиком	Двухфазные везикулы IB1	0,55±0,265	0,12±0,051
IB6B, кожа, с которой удален роговой слой	+ Oleth-2 (2%) +тимол в липидной фазе	0,42±0,131	0,094±0,024

Таблица 4. Кожная доставка диклофенака. Концентрацию ДФ измеряли в гомогенатах кожи с использованием СЭЖХ. Данные представлены в виде среднего \pm s.d. (n=4). (Кожа целиком = лекарственное средство, связанное с поверхностью, удаляли двумя полосками D-squame. Кожа, с которой удален роговой слой = только жизнеспособные слои кожи; кожу очищали 2+10 раз полосками D-squame)

Образец	Тип состава	Среднее количество ДФ (мг/г кожи)	Среднее количество ДФ (мг/см ²)
DF, кожа целиком	Двухфазная везикула	0,72±0,544	0,20±0,191
DF1, кожа, с которой удален роговой слой	+Пиперин +Tween 80	0,51±0,372	0,13±0,010

	+ ПЭГ-4 дилаурат в липидной фазе		
DF2, кожа целиком	Двухфазная везикула	0,39±0,258	0,11±0,083
DF2, кожа, с которой удален роговой слой	+метилсалицилат +Tween 80 + ПЭГ-4 дилаурат В липидной фазе	0,72±0,802*	0,21±0,247

* эти данные были относительно переменными

Кожная доставка пептидных и белковых терапевтических средств

[0240] Криосрезы кожи человека, обработанные *in vitro* в диффузионной ячейке с составами для местного применения, содержащими флуоресцентно меченые пептиды и белки, оценивали на наличие флуоресцентного белка. Показано усиление доставки белковых и пептидных соединений с тремя соединениями с увеличивающейся молекулярной массой (фигура 1). Показано, что включение усилителя впитывания, гидрофобного неионного поверхностно-активного вещества с ГЛБ<10 (например, Oleth-2, сорбитана монопальмитат [Span 40], или ПЭГ-4 дилаурата) увеличивало доставку этих белков и пептидов (фигура 1). Таблица 5 показывает относительную интенсивность флуоресценции, измеренную в жизнеспособных слоях эпидермиса. Хотя все эти гидрофобные неионные поверхностно-активные вещества с ГЛБ<10 были эффективны для усиления доставки в двухфазных везикулах, уровень усиления был следующим (от самого высокого к самому низкому): *PEFA/Oleth-2* > *Tween 80/Span 40/Oleth-2* > *Tween 80/Span 40/ПЭГ-4-дилаурат* > *PEFA/ПЭГ-4-дилаурат*. (Поверхностно-активное вещество, выделенное курсивом, присутствует в масляном и водном компоненте эмульсии сравнительных двухфазных везикул с функцией эмульгирования; поверхностно-активное вещество, выделенное жирным шрифтом, означает дополнительный усилитель впитывания для функции усиления впитывания).

Таблица 5. Значения средней относительной интенсивности флуоресценции, полученные с изображений с конфокального микроскопа

Состав	Средняя относительная интенсивность флуоресценции в жизнеспособном эпидермальном слое
F1-TAMRA-13-мерный пептид (м.масса 1440)	24
F2-TAMRA-13-мерный пептид (м.масса 1440)	40
F3-TAMRA-13-мерный пептид (м.масса 1200)	50
F4-TAMRA-13-мерный пептид (м.масса 1440)	212
F1-FITC-инсулин (м.масса 6000)	10
F2-FITC-инсулин (м.масса 6000)	40
F3-FITC-инсулин (м.масса 6000)	15
F4-FITC-инсулин (м.масса 6000)	20
F1-FITC-IgG (м.масса 150000)	15
F2-FITC-IgG (м.масса 150000)	20
F3-FITC-IgG (м.масса 150000)	40
F4-FITC-IgG (м.масса 150000)	50

Кожная доставка нуклеиновых кислот

[0241] Образцы кожи мыши, обработанные составами для местного применения, содержащими плазмиду ДНК, кодирующую репортерный ген *red tdTomato*, оценивали по экспрессии красного флуоресцентного белка *tdTomato*. По сравнению со сравнительной двухфазной везикулой (F-ТОМ-1, содержащей монокатионное поверхностно-активное вещество PEFA) другие составы, содержащие замену PEFA, т.е. дикатионные димерные поверхностно-активные вещества в качестве комплексообразователей для отрицательно заряженной плазмидной ДНК увеличивают доставку плазмидной ДНК и экспрессию гена *in vivo* в коже у мышей. Все используемые дикатионные димерные поверхностно-активные вещества были эффективны для доставки плазмидной ДНК при включении в структуру двухфазных везикул. Усиление было следующим (от самого высокого к самому низкому): F-ТОМ-5, *дикатионное димерное поверхностно-активное вещество 12-7NH-12/фосфолипидный эмульгатор* > F-ТОМ-4, *дикатионное димерное поверхностно-активное вещество 12-7CH3-12/фосфолипидный эмульгатор* > F-ТОМ-3, *дикатионное димерное поверхностно-активное вещество 12-3-12/фосфолипидный эмульгатор* > F-ТОМ-2*, **Tween 80/дикатионное димерное поверхностно-активное вещество 16-3-16** (поверхностно-активное вещество, выделенное курсивом, представляет собой улучшенное функциональное поверхностно-активное вещество для двухфазных везикул для улучшения инкапсуляции нуклеиновых кислот с высоким отрицательным зарядом поверхностно-активное вещество, выделенное жирным шрифтом, указывает на добавленный синергетический усилитель впитывания с ГЛБ <10) (таблица 6). *F-ТОМ-2 представляет собой вариант контрольного состава, в котором исходные двухфазные везикулы, приготовленные с Tween 80/PEFA, были модифицированы до Tween 80/димерное поверхностно-активное вещество.

[0242] Все пустые образцы практически не показывали фоновую флуоресценцию (фигура 2). Образцы, обработанные интрадермальной «голой» пДНК, демонстрируют значительное количество экспрессии *tdTomato* (изображения не показаны). Для каждого состава показаны три панели: первая панель: красный канал для экспрессии RFP (виден как светлые участки в эпидермисе и дерме); вторая панель: общая окраска ткани (синий ядерный краситель Syto 60); третья панель: объединенное изображение.

Таблица 6 Значения средней относительной интенсивности флуоресценции, полученные с изображений с конфокального микроскопа

Состав	Средняя относительная интенсивность флуоресценции в жизнеспособном эпидермальном слое (диапазон)
F-ТОМ-1 (сравнительные двухфазные везикулы)	20-30
F-ТОМ-2	50-100
F-ТОМ-3	30-50
F-ТОМ-4	50-100
F-ТОМ-5	200-250

[0243] Настоящее раскрытие не ограничивается конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящей заявке. Многие модификации и вариации могут быть сделаны без отступления от сущности и объема, как будет очевидно специалистам в данной области. Функционально эквивалентные способы и композиции в объеме раскрытия, в дополнение к перечисленным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области из вышеуказанных описаний. Такие модификации и вариации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Настоящее раскрытие должно быть ограничено только терминами прилагаемой формулы изобретения, а также полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Следует понимать, что настоящее раскрытие не

ограничивается конкретными способами, реагентами, соединениями, композициями или биологическими системами, которые, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

[0244] Все публикации, патентные заявки, выданные патенты и другие документы, упомянутые в настоящем описании, являются включенными в настоящий документ в качестве ссылки, как если бы каждая отдельная публикация, патентная заявка, выданный патент или другой документ были конкретно и индивидуально указаны как полностью включенные посредством ссылки. Определения, которые содержатся в тексте, включенном посредством ссылки, исключаются в тех случаях, когда они противоречат определениям в настоящем раскрытии.

[0245] Хотя определенные варианты осуществления были проиллюстрированы и описаны, следует понимать, что в них могут быть внесены изменения и модификации в соответствии с обычными навыками в данной области без отклонения от технологии в ее более широких аспектах, как определено в формуле изобретения, представленной ниже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция двухфазных липидных везикул, содержащая:

а) липидные везикулы, каждая из которых содержит липидный бислои, содержащий везикулообразующие липиды,

б) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и стабилизированную одним или более поверхностно-активными веществами;

с) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде»;

д) одно или более увеличивающих проницаемость средств, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде»;

причем одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее.

2. Композиция двухфазных липидных везикул по п.1., причем композиция двухфазных липидных везикул представляет собой косметическую композицию.

3. Композиция двухфазных липидных везикул по п.1, причем композиция двухфазных липидных везикул представляет собой фармацевтическую композицию.

4. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-3, причем композиция двухфазных липидных везикул предназначена для местной доставки одного или более соединений.

5. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-4, причем композиция двухфазных липидных везикул содержит суспензию двухфазных липидных везикул.

6. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-5, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств захвачены эмульсией «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул.

7. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 6, где эмульсия «масло-в-воде» содержит около от 0,5% масс. до около 9% масс., около от 0,5% масс. до около 8% масс., около от 0,5% масс. до около 7% масс., около от 1% масс. до около 6% масс., около от 1% масс. до около 5 % масс., около от 1% масс. до около 4% масс., около от 1% масс. до около 3% масс., или около от 1% масс. до около 2% масс. одного или более увеличивающих проницаемость средств.

8. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-5, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств захвачены липидным бислоем.

9. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 8, где липидный бислои содержит около 10% масс., около 9% масс., около 8% масс., около 7% масс., около 6% масс., около 5% масс., около 4% масс., около 3% масс., около 2% масс., около 1% масс., около 0,5% масс. или около 0,1% масс. одного или более увеличивающих проницаемость кожи средств.

10. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-5, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств захвачены и липидным бислоем, и эмульсией «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул.

11. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-10, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ) около 10 или менее, выбранных из одного или более полиэтиленгликолевых эфиров жирных спиртов, сорбитановых сложных эфиров, полисорбатов, сорбитановых сложных эфиров и полиэтиленгликолевых сложных эфиров жирных

кислот и их сочетаний.

12. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 11, в которой полиэтиленгликолевые эфиры жирных спиртов выбраны из Ceteth-2[®](диэтиленгликоля гексадециловый эфир), Steareth-2[®] (2-(2-октадекоксиэтокси)этанол), Oleth-2[®] (диэтиленгликоля моноолеиловый эфир), Oleth-3[®] (полиоксиэтилена (3) олеиловый эфир), и Oleth-5[®] (полиоксиэтилена (5) олеиловый эфир) и их сочетаний.

13. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 12, в которой полиэтиленгликолевый эфир представляет собой Oleth-2[®] (диэтиленгликоля моноолеиловый эфир).

14. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 13, в которой полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот выбраны из одного или более или более ПЭГ-8 дилаурата, ПЭГ-4 дилаурата, ПЭГ-4 лаурата, ПЭГ-8 диолеата, ПЭГ-8 дистеарата, ПЭГ-8 дистеарата, ПЭГ-7 глицерилкокоата и ПЭГ-20 миндальныхглицеридов и их сочетаний.

15. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 14, в которой полиэтиленгликолевые сложные эфиры жирных кислот представляют собой ПЭГ-4 дилаурат.

16. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-11, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, в комбинации с одним или более увеличивающими проницаемость средствами, выбранными из одного или более терпенов, алкалоидов, производных салицилатов и поликатионных поверхностно-активных веществ и их сочетаний.

17. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств, представляющих собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10, являются одним или более увеличивающими проницаемость средствами, представляющими собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10, по любому из пп. 11-15.

18. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16 или п. 17, в которой один или более терпенов выбраны из одного или более из эвгенола, d-лимонена, ментола, ментона, фарнезола, неридола, камфоры, нерола и тимола, и их сочетаний.

19. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 18, в которой один или более терпенов выбраны из одного или более из ментола, камфоры, нерола и тимола, и их сочетаний.

20. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16 или п. 17, в которой одно или более производных салицилатов выбраны из одного или более из этилсалицилата, салициловой кислоты, ацетилсалициловой кислоты и троламина салицилата и их сочетаний.

21. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 20, в которой производное салицилата представляет собой метилсалицилат.

22. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 16-21, в которой один или более алкалоидов выбраны из пиперина, лобелина, кофеина, теобромбина, теофиллина, никотина, колхицина, N-метилпирролидона, гигрина, капсаицина, берберина, сангвинарина, гистамина и/или пилокарпина.

23. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 22, в которой один или более алкалоидов представляют собой пиперин.

24. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 16-23, в которой поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой одно или более димерных катионных поверхностно-активных веществ, и одно или более димерных катионных поверхностно-активных веществ представляют собой тип четвертичного аммония.

25. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 16-22, в которой поликатионные поверхностно-активные вещества представляют собой поликатионные аминокислоты.

26. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-25, в которой увеличивающие проницаемость средства представляет собой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 9 или менее, около 8 или менее, примерно 7 или менее, или около 6 или менее и не обязательно характеризующихся ГЛБ 1 или более, 2 или более, 3 или более или 4 или более или любым их сочетанием.

27. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-12, в которой увеличивающее проницаемость средство представляет собой Oleth-2[®].

28. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в комбинации с одним или более из ментола, камфоры, нерола или тимола, или их сочетаниями.

29. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в комбинации с метилсалицилатом.

30. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой увеличивающие проницаемость средства представляют собой Oleth-2[®] в комбинации с пиперидином.

31. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 30, в которой одно или более неионных поверхностно-активных веществ, характеризующихся ГЛБ около 10 или менее, захвачены липидным бислоем, и один или более терпенов или один или более алкалоидов захвачены липидным бислоем, эмульсией «масло-в-воде» или обоими.

32. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-11, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляет собой ПЭГ-4 дилаурат.

33. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляет собой ПЭГ-4 дилаурат в комбинации с пиперидином.

34. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 16, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляет собой ПЭГ-4 дилаурат в комбинации с метилсалицилатом

35. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-11, в которой одно или более увеличивающих проницаемость средств представляют собой Oleth-2, ПЭГ-4 дилаурат или сорбитана монопальмитат, или их сочетания.

36. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-34, в которой эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул стабилизирована одним или более поверхностно-активными веществами или более поверхностно-активными веществами, выбранными из Ceteth-10[®] (полиоксиэтилена (10) цетиловый эфир) и Tween 80. (полисорбат 80).

37. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-35, в которой везикулообразующие липиды выбраны из одного или более фосфолипидов, гликолипидов, лецитинов, и/или церамидов, таких как фосфатидилэтаноламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, кардиолипин, фосфатидная кислота, и/или цереброзид.

38. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 36, в которой везикулообразующие липиды представляют собой фосфолипиды.

39. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-37, в которой одно или более соединений захвачены эмульсией «масло-в-воде» двухфазной липидной везикулы, липидным бислоем двухфазной липидной везикулы или и эмульсией «масло-в-воде» и липидным бислоем.

40. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-38, в которой одно или более соединений выбраны из низкомолекулярных соединений, белков, пептидов, углеводов, нуклеиновых кислот, вакцинных антигенов и/или растительных экстрактов.

41. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 36, в которой низкомолекулярные соединения представляют собой простагландины, анестезирующие средства, такие как ибупрофен и/или диклофенак; анальгетики и/или успокоительные средства, включая опиоиды, такие как бупренорфин, фентанил, суфентанил, альфентанил и/или ремифентанил; кардиоактивные препараты, такие как органические нитраты, включая нитроглицерин, изосорбида динитрат и/или изосорбида моонитрат, хинидина сульфат, прокаинамид, тиазиды, такие как бендрофлумитиазид, хлортиазид и/или гидрохлортиазид, нифедипин, нитроглицерин; блокаторы адренергических рецепторов, такие как тимололи/или пропранолол, верапамил, дилятатем, каптоприл, клонидин или празозин, андрогенные стероиды, такие как тестостерон, метилтестостерон и/или флуоксиместерон; эстрогены, такие как эстрадиола валерат, эквиллин, местранол, эстрон, эстриол, 17-β-этинилэстрадиол и/или диэтилстилбестрол; прогестагены, такие как прогестерон, 19-норпрогестерон, норетиндрон, норетиндрона ацетат, хлормадинон, этистерон, этоногестрел, медроксипрогестерона ацетат, гидроксипрогестерона капроат, норетинодрел, норелгестромин, 17-α-гидроксипрогестерон, дидрогестерон, диметистерон, этинилэстренол, норгестрел, демегестон, промэгестон и/или мегестролацетат; антигистаминные препараты, такие как тигистамины, представляющие собой дифенгидрамин, дименгидринат, перфеназин, трипролидин, пириламид, хлорциклизин, прометазин, карбиноксамин, трипеленнамин, бромфенирамин, хлорпреналин, терфенадин и/или хлорфенирамин; противовирусные средства, витамины, противовоспалительные средства, такие как ацетаминофен, ацетиленокапроновая кислота, бендазак, беноксапрофен, бермопрофен, буклоксовая кислота, бутибуфен, цинметацин, клиданак, клопирак, фелбинак, фенбуфен, фенклозоявая кислота, фенпрофен, фентиазак, флуноксапрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, изофезолак, изоксепак, кетопрофен, лоназолак, локсопрофен, метиазиновая кислота, мофезолак, напроксен, оксапрозин, пирасолак, пипрофен, пранопрофен, протизинная кислота, сулиндак, супрофен, суксифубон, тиапрофеновая кислота, толметин и/или тропезин, бермопрофен, буклоксовая кислота, изоксепак, кетопрофен, локсопрофен, залтопрофен, ампилоксикам, буколом, цецекоксиб, дифенпирамид, мофебутозон, нимесулид, паранилин, парекоксиб, парсалмид, пикетопрофен, тальнифлумат, тенидап, терофенамат, валдекоксиб, 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон, бетаметазон, α-бисаболил, будезонид, клобетазон, циклоспорин, дефлазакорт, дексаметазон, дифлоразон, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, дитазол, эверолимус, флуазакорт, флуорокортизон, флуметазон, флуоцинолон, флуоцинонид, флуокортинбутил, флуокортолон, флупреднинена ацетат, глуметацин, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортизон, ибупрокам, лотепреднола этабонат, мазипредон, меметазон, метилпреднизолон, мометазона фураат, оксифенбутозон, перизоксал, пимекролимус, преднизолон, преднизон, римексолон, сирололимус, триамцинолон и такролимус; противогрибковые средства, кортикостероиды, витамины, противои инфекционные средства, такие как антибиотики, включая пенициллин, тетрациклин, хлорамфеникол, сульфациламид, сульфаметазин, сульфадиазин, сульфамеразин, сульфаметизол и/или сульфизоксазол; противовирусные средства; антибактериальные средства, такие как эритромицин и/или кларитромицин, и/или другие противои инфекционные препараты, включая нитрофуразон и т.п.; дерматологические средства, такие как дерматологические средства, представляющие собой витамин А и/или витамин Е; препараты для лечения тошноты и укачивания, такие как хлорпромазин, гранисетрон, перфеназин, прохлорпемазин, прометазин, тиэтилперазин, трифлупромазин и/или тримепразин; аминокислоты, короткие пептиды (до 1000 Да),

углеводы и/или природные соединения.

42. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-41, причем композиция двухфазных липидных везикул необязательно содержит один или более других компонентов липидных везикул, включая без ограничений указанные, жирные вещества, усилители впитывания, поверхностно-активные вещества и/или растворители, и их сочетания.

43. Композиция двухфазных липидных везикул, содержащая:

- a) липидные везикулы, содержащие липидный бислои, содержащий везикулообразующие липиды,
- b) эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами и содержащую одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ; и
- c) одно или более соединений, захваченных липидным бислоем и/или эмульсией «масло-в-воде».

44. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 43, причем композиция двухфазных липидных везикул представляет собой косметическую композицию.

45. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 44, причем композиция двухфазных липидных везикул представляет собой фармацевтическую композицию.

46. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-45, причем композиция двухфазных липидных везикул предназначена для местной доставки одного или более соединений.

47. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-46, причем композиция двухфазных липидных везикул содержит суспензию двухфазных липидных везикул.

48. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-47, в которой одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ представляют собой одно или более димерных катионных поверхностно-активных веществ типа четвертичного аммония.

49. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 48, в которой одно или более димерных катионных поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из 12-7NH-12, 12-7NCH₃-12, 16-3-16, 12-4(OH)₂-12 и 12-EO1-12.

50. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-47, в которой одно или более поликатионных поверхностно-активных веществ представляют собой поликатионные аминокислоты.

51. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-50, в которой эмульсия «масло-в-воде» двухфазных липидных везикул содержит около от 0,01 до около 5%, от 0,05 до около 5%, от 0,1% до около 5%, около от 1% до около 5%, или около от 2% до около 5% одного или более поликатионных поверхностно-активных веществ.

52. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-51, в которой одно или более соединений выбраны из низкомолекулярных соединений, включая отрицательно заряженные низкомолекулярные соединения, углеводы, нуклеиновые кислоты, такие как РНК или ДНК или их гибриды, плазмидная ДНК, олигонуклеотиды, включая синтетические олигонуклеотиды, вирусная ДНК, вакцинальная ДНК и т.п., белок, пептиды, включая пептидные антигены, такие как вакцинные антигены, иммуноглобулины, иммуномодуляторы, гормоны, токсины, и/или ферменты, а также растительные экстракты и витамины.

53. Способ получения двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-52, предусматривающий:

- a) получение эмульсии «масло-в-воде», содержащей одно или более поверхностно-активных веществ, путем смешивания масляных компонентов эмульсии «масло-в-воде» с водными компонентами эмульсии «масло-в-воде», причем масляные компоненты и/или водные компоненты эмульсии «масло-в-воде» содержат одно или более поверхностно-активных веществ;
- b) растворение везикулообразующих липидов в приемлемом растворителе, отличном от воды;

с) добавление одного или более соединений и одного или более увеличивающих проницаемость средств к масляным компонентам и/или водным компонентам стадии а), и/или солюбилизированным везикулообразующим липидам стадии б);

д) добавление эмульсии «масло-в-воде» к солюбилизированным везикулообразующим липидам; и

е) смешивание эмульсии «масло-в-воде» и солюбилизированных везикулообразующих липидов в условиях смешивания, эффективных для получения двухфазных липидных везикул, содержащих липидный бислой, содержащий везикулообразующие липиды, и эмульсию «масло-в-воде», захваченную двухфазными липидными везикулами .

54. Композиция двухфазных липидных везикул по любому из пп. 43-51, в которой композиции двухфазных липидных везикул содержатся в трансдермальной системе доставки.

55. Композиция двухфазных липидных везикул по п. 54, в которой трансдермальная система доставки представляет собой пластырь или тканевую маску.

56. Способ доставки одного или более соединений путем введения композиций двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-52 местно на кожу или слизистую оболочку индивидууму.

57. Способ по п. 56 для улучшения местной доставки одного или более соединений, предусматривающий введение эффективного количества композиций двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-52 на кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму.

58. Способ по п. 56 или 57 для лечения или профилактики состояний кожи, связанных с избыточной или дефектной выработкой коллагена у индивидуума, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества косметических композиций липидных везикул по любому из пп. 1-52.

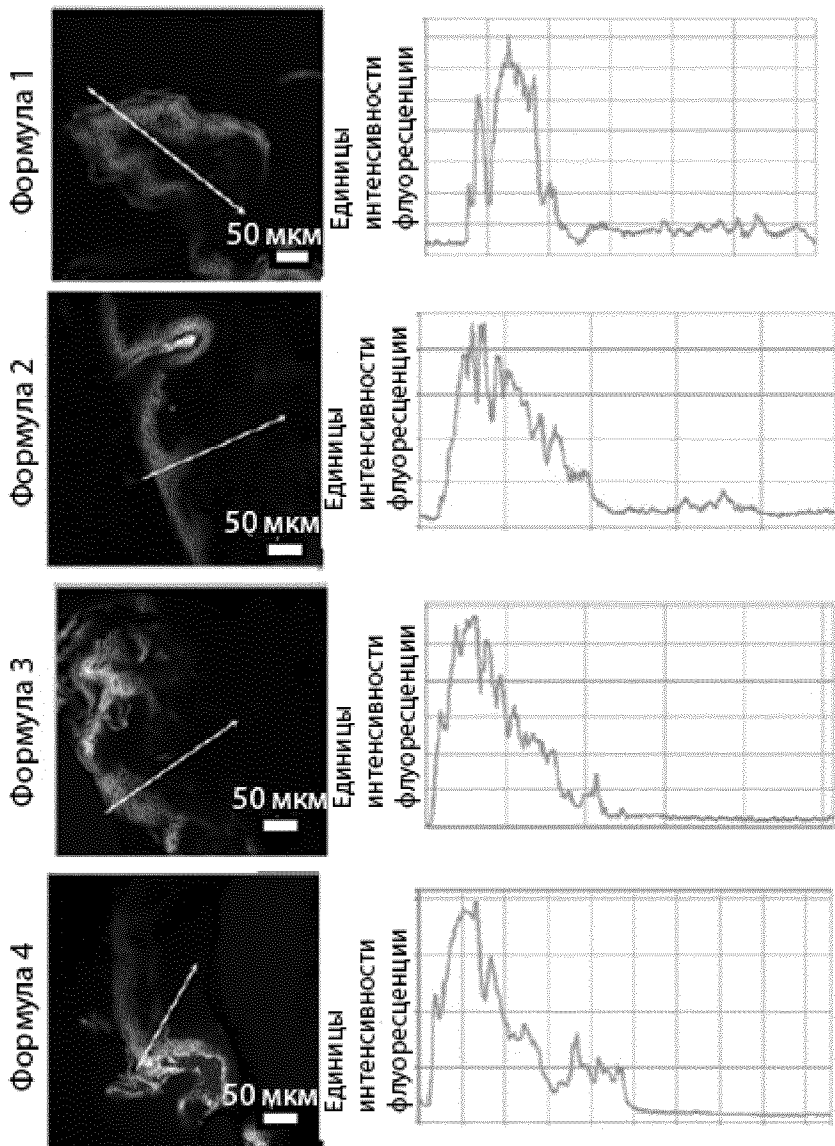
59. Способ по п. 58, в котором состояние кожи, связанное с чрезмерным или дефектным коллагеном, представляет собой старение кожи, эластичность кожи, стрии, растяжки, морщины, сосудистые заболевания, связанные с коллагеном, такие как кожная склеродермия, очаговая склеродерма, волчанка, ревматоидный артрит, височный артериит или наследственные заболевания, связанные с коллагеном, такие как синдром Элерса-Данлоса или синдром Марфана.

60. Способ по п. 56 для лечения заболевания, нарушения или состояния, поддающегося лечению путем доставки одного или более терапевтических соединений путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций двухфазных липидных везикул по любому из пп. 1-52 местно на кожу или слизистую оболочку нуждающемуся в этом индивидууму.

61. Способ по п. 60, в котором заболевание, нарушение или состояние, поддающееся лечению путем доставки одного или более терапевтических соединений путем введения терапевтически эффективного количества фармацевтических композиций двухфазных липидных везикул местно на кожу или слизистую оболочку, представляет собой состояние кожи, связанное с избыточной или дефектной продукцией коллагена, воспалениями, болью, грибковой инфекцией, вирусной инфекцией, кожными/дерматологическими заболеваниями, ревматическими заболеваниями, заболеваниями суставов, старением кожи или раком.

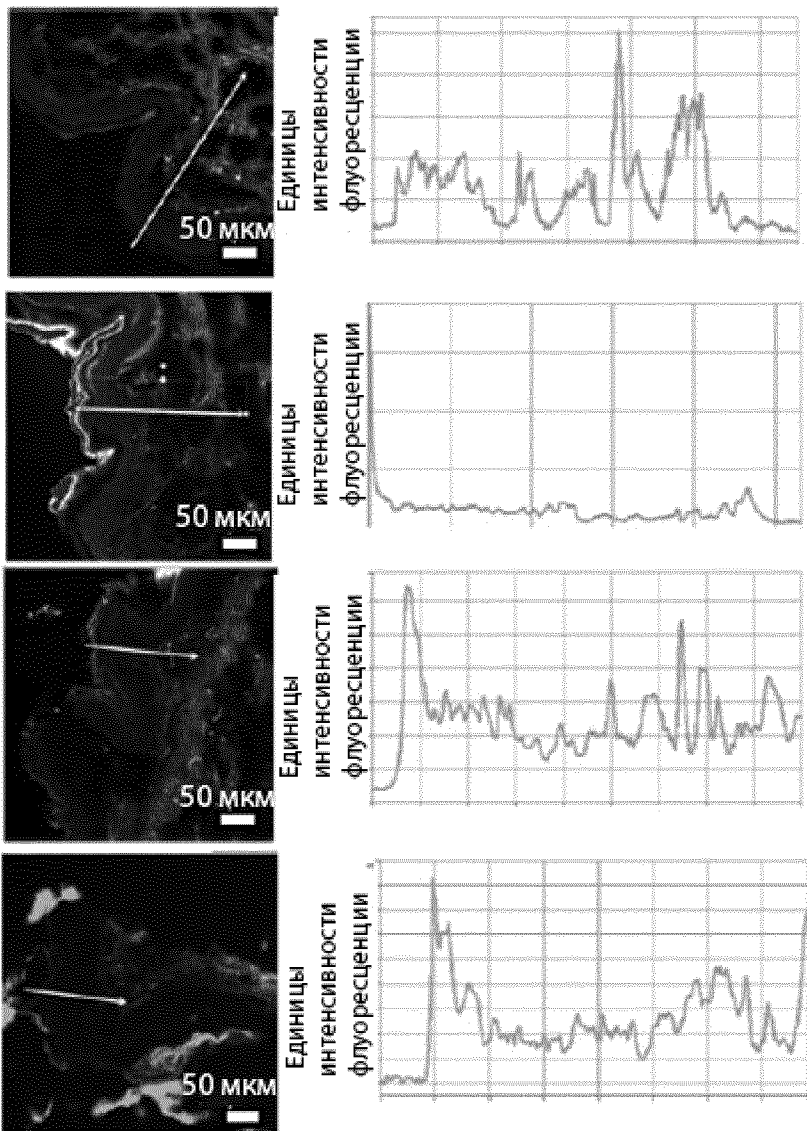
Фиг. 1А

13-мерный пептид с TAMRA
М.масса : 1440



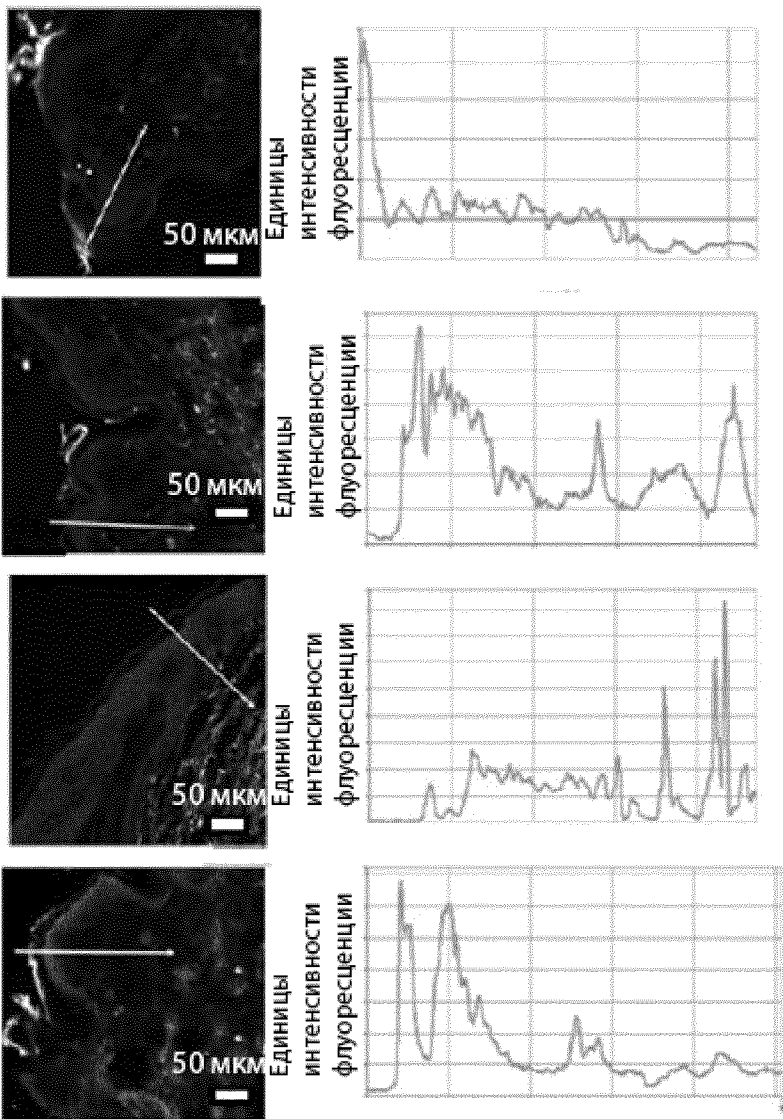
Фиг. 1А (продолжение)

ФИТС-инсулин
М. масса: 6000

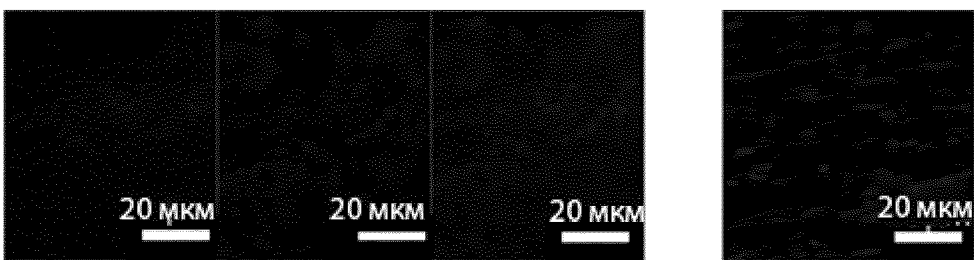


Фиг. 1А (продолжение)

FITC-IgG
М. масса: 150000



Фиг. 1В



Фиг. 2

