

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292394** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.24

(51) Int. Cl. *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

(31) **63/004,769**

(72) Изобретатель:
Симпкинс Катберт (US)

(32) **2020.04.03**

(33) **US**

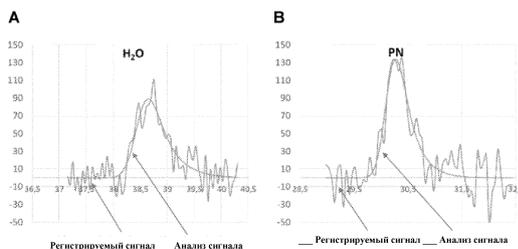
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(86) **PCT/US2021/070351**

(87) **WO 2021/203143 2021.10.07**

(71) Заявитель:
ВИВАЦЕЛЛЕ БИО, ИНК. (US)

(57) Композиция фосфолипидных наночастиц (PN) для лечения синдрома полиорганной дисфункции (СПОН) содержит липофильный или гидрофобный компонент, амфифильный эмульгатор, полярный жидкий носитель и один или более электролитов, при этом амфифильный эмульгатор образует мицеллы, имеющие липофильное или гидрофобное ядро, содержащее липофильный или гидрофобный компонент в полярном жидком носителе, и/или липосомы в виде липидного бислоя и/или других конфигураций частиц. Предложенная композиция PN, которая поглощает оксид азота и высвобождает его с повышенной скоростью, позволяет смещать баланс оксида азота в сторону от баланса, который ухудшает повреждение органа и снижает выживаемость, к балансу, при котором наблюдается улучшение состояния и/или прекращение повреждения органа и увеличение выживаемости.



A1

202292394

202292394

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 [0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/004769, поданной 3 апреля 2020 г. Вышеупомянутая заявка в полном объеме включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Область техники, к которой относится изобретение: терапевтическое лечение и, в частности, способы и композиции для лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 [0003] Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) представляет собой недостаточность нескольких органов организма, требующую интенсивного медицинского вмешательства. СПОН является основной причиной осложнений и смертности в современной практике отделений интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). СПОН вызывается широким спектром факторов, таких как серьезные травмы, ожоги, эклампсия, сепсис, панкреатит, аспирационные синдромы, экстракорпоральное кровообращение
20 (*например*, шунтирование сердца), множественное переливание крови, ишемически-реперфузионное повреждение, аутоиммунное заболевание, теплоиндуцированное заболевание или отравление/токсичность. СПОН в значительной степени связана с широко распространенным воспалением. При этом противовоспалительные средства не продемонстрировали эффективности при лечении СПОН. В настоящее время основная
25 причина СПОН не установлена.

[0004] Лечение СПОН направлено на устранение иницирующей причины и обеспечение интенсивной поддержки, специфичной для отдельного жизненно важного органа в случае его отказа. Респираторная поддержка легких осуществляется с использованием аппаратов ИВЛ и при увеличении подачи кислорода в легкие. Поддержка
30 почек обеспечивается диализом. Поддержка сердца осуществляется с использованием лекарственных средств или устройств, которые увеличивают сердечный выброс. Помимо возможно имеющихся экспериментальных протоколов, в настоящее время отсутствует регулярная поддержка печени при печеночной недостаточности.

[0005] Некоторые из попыток устранить недостаточность сосудистой системы
35 были направлены на лечение низкого артериального давления (гипотензии) и/или

снижение высоких концентраций оксида азота (NO), которые обычно обнаруживаются у пациентов с септическим шоком. Избыточное образование NO вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления. При этом само по себе повышение артериального давления не приводит к произвольному улучшению состояния других систем органов. В действительности, известно, что применение препарата Левофед, вазоконстриктора для лечения угрожающего жизни низкого артериального давления (гипотензии), на самом деле приводит к ухудшению повреждения органов. Аналогичным образом, попытка лечения пациентов с септическим шоком ингибитором синтазы оксида азота 546C88 не была эффективной и фактически привела к увеличению смертности и полиорганной недостаточности.

[0006] У пациентов с СПОН заметно снижается чувствительность крови к сосудосуживающим препаратам, которые сужают кровеносные сосуды и повышают артериальное давление. Кроме того, снижается сократимость сердца. Другие вазоактивные препараты, такие как добутамин, которые повышают сократимость сердца, или другие препараты, которые действуют по другим механизмам, также не позволяют устранить нежелательные эффекты СПОН. После смерти пациенты не реагируют на вазопрессорные препараты, при этом артериальное давление снижается до несовместимого с жизнью уровня.

[0007] Ввиду вышеизложенного, существует потребность в лечении, которое улучшает функционирование органов у пациентов с СПОН. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение композиции фосфолипидных наночастиц (PN) позволяет предотвратить или уменьшить синдром полиорганной недостаточности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Один из аспектов настоящего изобретения представляет собой способ уменьшения или предотвращения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, нуждающегося в этом. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей: липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.); амфифильный эмульгатор в количестве 0,1%-60% (масс./об.); полярный жидкий носитель; и один или более электролитов, причем композиция PN содержит липосомы и/или мицеллы, имеющие средний диаметр 1-500 нм. В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит липофильный или гидрофобный компонент и амфифильный эмульгатор в общем количестве 10-50% (масс./об.).

[0009] Другим аспектом изобретения является способ лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей: липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.); амфифильный эмульгатор в количестве 0,6%-60% (масс./об.); полярный жидкий носитель; и один или более электролитов, при этом композиция PN содержит липосомы и/или мицеллы, имеющие средний диаметр 1-500 нм. В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит липофильный или гидрофобный компонент и амфифильный эмульгатор в общем количестве 10-50% (масс./об.).

[0010] Согласно определенным вариантам реализации указанный липофильный или гидрофобный компонент выбран из группы, состоящей из соевого масла, масла семян чиа, масла водорослей и силиконового масла.

[0011] В некоторых вариантах реализации амфифильный эмульгатор выбран из группы, состоящей из фосфолипидов и α -фосфатидилхолина. В конкретных вариантах реализации амфифильный эмульгатор выбран из группы, состоящей из лецитина яичного желтка, соевого лецитина и амфифильных пептидов.

[0012] Согласно определенным вариантам реализации полярный жидкий носитель выбран из группы, состоящей из воды, водного раствора и неводной полярной жидкости.

[0013] В некоторых вариантах реализации неводная полярная жидкость выбрана из группы, состоящей из диметилсульфоксида, полиэтиленгликоля и полярных силиконовых жидких диэлектриков.

[0014] В некоторых вариантах реализации изобретения электролиты выбраны из группы, состоящей из одного или более из хлорида натрия, гидрокарбоната натрия, цитрата натрия, лактата натрия, сульфата натрия, дигидрофосфата натрия, моногидрофосфата натрия, ацетата натрия, глицерофосфата натрия, карбоната натрия, натриевой соли аминокислоты, пропионата натрия, гидроксипропионата натрия, глюконата натрия, хлорида калия, ацетата калия, глюконата калия, гидрокарбоната калия, глицерофосфата калия, сульфата калия, лактата калия, иодида калия, дигидрофосфата калия, гидрофосфата дикалия, цитрата калия, калиевой соли аминокислоты, пропионата калия, гидроксипропионата калия, хлорида кальция, глюконата кальция, лактата кальция, глицерофосфата кальция, пантотената кальция, ацетата кальция, хлорида магния, сульфата магния, глицерофосфата магния, ацетата магния, лактата магния, магниевой соли аминокислоты, хлорида аммония, сульфата цинка, хлорида цинка, глюконата цинка, лактата цинка, ацетата цинка, сульфата железа, хлорида железа, глюконата железа, сульфата меди и сульфата марганца.

[0015] В некоторых вариантах реализации концентрация ионов калия в композиции PN находится в субфизиологическом диапазоне от 2-3 мЭкв/л К⁺ (2-3 мМ).

[0016] В некоторых вариантах реализации концентрация иона магния в композиции PN находится в субфизиологическом диапазоне.

5 **[0017]** В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит мицеллы и липосомы, при этом мицеллы в композиции PN имеют средний диаметр в диапазоне 30-450 нм, измеренный с помощью электронной микроскопии, и при этом липосомы в композиции PN имеют средний диаметр в диапазоне 1-25 нм, измеренный с помощью электронной микроскопии. В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит
10 мицеллы и липосомы, при этом мицеллы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 15-800 нм, измеренный с помощью электронной микроскопии, и при этом липосомы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 1-300 нм, измеренный с помощью электронной микроскопии.

[0018] В некоторых вариантах реализации композицию PN вводят внутривенно,
15 внутриартериально, внутрикостно или внутрисердечно.

[0019] В некоторых вариантах реализации изобретения композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN с содержанием кислорода 1-50 мл О₂/100 мл композиции PN.

[0020] Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения
20 композиция PN имеет отношение эмульгатор:липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) от приблизительно 1:200 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах реализации композиция PN имеет соотношение эмульгатор:липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) от приблизительно 1:200 до приблизительно 1:1,7.

[0021] В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно
25 содержит кристаллоидный агент.

[0022] В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит онкотический агент.

[0023] В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит противовоспалительный или иммуномодулирующий агент.

30 **[0024]** В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит липофильный газ.

[0025] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанный субъект имеет СПОН, вызванный сепсисом, на фоне вируса гриппа или коронавирусной инфекции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект имеет
35 СПОН, вызванный сепсисом, на фоне одного или более нарушений из группы, состоящей

из тяжелой травмы, ожогов, эклампсии, сепсиса, панкреатита, аспирационных синдромов, экстракорпорального кровообращения, шунтирования сердца, многократного переливания крови, ишемически-реперфузионного повреждения, аутоиммунного заболевания, теплоиндуцированного заболевания и отравления/токсичности.

5 **[0026]** Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, включающий: введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей: соевое масло в количестве от 5% до 35% (масс./об.); лецитин в количестве от 0,5% до 15% (масс./об.); хлорид натрия и лактат
10 натрия в качестве электролитов, при этом общее содержание электролитов в композиции составляет от 50 мМ до 200 мМ; гистидин в количестве от 0,001 мМ до 10 мМ; и воду, при этом лецитин образует: (1) липид-транспортирующие мицеллы, имеющие липофильное или гидрофобное ядро в водном растворе, а полученные мицеллы имеют средний диаметр в диапазоне от 30 до 500 нм, измеренный с помощью электронной микроскопии, и при
15 этом указанные липид-транспортирующие мицеллы являются стабильными в течение по меньшей мере 4 недель при комнатной температуре; и (2) липосомы, имеющие средний диаметр в диапазоне 1-500 нм, измеренный с помощью микроскопии. В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит кислород.

20 **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0027] На **ФИГ. 1** показано поглощение оксида азота водой (панель А) и композицией PN (панель В) при анализе методом масс-спектропии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 **[0028]** В изобретении имеется подробная ссылка на некоторые аспекты и иллюстративные варианты реализации изобретения, иллюстрирующие примеры в прилагаемых структурах и графических материалах. Описание аспектов изобретения будет приводиться вместе с иллюстративными вариантами реализации, включая способы, материалы и примеры, подобное описание не является ограничивающим, и
30 предполагается, что объем изобретения охватывает все эквиваленты, альтернативы и модификации, либо общеизвестные, либо включенные в настоящее изобретение. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном изобретении, имеют то же значение, которое принято специалистами в области, к которой относится данное изобретение. Специалисту в данной области техники известны многие способы и
35 материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, которые

могут быть использованы при практической реализации аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения. Описанные аспекты и варианты реализации изобретения не ограничиваются описанными способами и материалами.

5 [0029] В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают в том числе и множественное число, если содержание явно не предполагает иное.

10 [0030] Диапазоны могут быть выражены в настоящем описании в следующем виде - от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. При таком обозначении диапазона другой вариант реализации включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, если значения выражены в виде приближений при помощи предшествующего термина «приблизительно», то следует понимать, что конкретное значение относится к другому варианту реализации. Кроме того, следует понимать, что конечные точки каждого из диапазонов являются значимыми как по отношению к другой 15 конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Кроме того, следует понимать, что в данном изобретении раскрыто несколько значений и что каждое значение также раскрыто в изобретении в виде «приблизительно» относительно этого конкретного значения, в дополнение к самому значению. Например, если приводится значение «10», то это также относится и к «приблизительно 10». Кроме того, понятно, что при раскрытии значения, которое «меньше или равно значения», «больше или равно значения» и также 20 раскрываются возможные диапазоны значений, что понятно специалисту в данной области техники. Например, если раскрыто значение «10», это также относится и к значению «меньше или равно 10», а также «больше или равно 10».

25 [0031] Термин «острое критическое заболевание» обозначает любое состояние, при котором пациент испытывает острую потребность в интенсивной терапии. Состояние может быть вызвано любым острым и обширным травматическим воздействием на организм, включая, но без ограничения, физическую травму, травму от ожога, инфекцию (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), острый инфаркт миокарда или другие тромбоэмболические нарушения.

30 [0032] Термин «интенсивная терапия», также термин «поддерживающая терапия органов» в контексте настоящего изобретения, может включать, но без ограничения, вентиляционную терапию (*например*, механическую вентиляцию легких), гемодиализ, сосудосуживающую терапию, инфузионную терапию, терапию с переливанием крови с введением концентратов эритроцитов, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарных 35 концентратов, цельной крови или концентратов факторов свертывания крови, системную

антибиотикотерапию и/или противовирусную и/или противогрибковую и/или
противопротозойную терапию, парентеральное питание, инфузию гранулоцитов, инфузию
Т-клеток, инфузию стволовых клеток, антикоагулянтную и/или антитромботическую
терапию, включая низкомолекулярные гепарины, введение кортикостероидов, строгий
5 гликемический контроль и т. д.

[0033] Термин «травма» в контексте настоящего изобретения означает любой шок
или рану тела, вызванную внезапной физической травмой, например, несчастным
случаем, травмой или воздействием на живую ткань, вызванным внешним агентом, таким
как взрывная травма, тупая травма, проникающая травма, травма, вызванная химическим
10 веществом (разливы, боевые отравляющие вещества или интоксикация), радиацией или
ожогами.

[0034] Термин «шок» использован в общепринятом клиническом значении, т.е.
шок представляет собой неотложное состояние, при котором органы и ткани организма не
получают достаточного кровотока. Это лишает органы и ткани кислорода (переносимого с
15 кровью) и приводит к накоплению отходов. Шок возникает по причине пяти основных
категорий проблем: кардиогенные (т.е. проблемы, связанные с функционированием
сердца); гиповолемические/геморрагические (т.е., когда общий объем во
внутрисосудистом пространстве является низким из-за потери жидкости из
внутрисосудистого пространства или расширения кровеносных сосудов, так что объем
20 жидкости в кровеносной системе является низким в абсолютном или относительном
смысле); нейрогенные (т.е. вызванные тяжелым повреждением центральной нервной
системы), септические (т.е. вызванные генерализованной инфекцией, обычно
бактериальной) или анафилактические/аллергические (т.е. вызванные системным
высвобождением гистамина из иммунных клеток и чрезмерной вазодилатацией).

[0035] В контексте настоящего изобретения термины «лечение» и «лечить»
относятся к ведению и уходу за пациентом с синдромом полиорганной недостаточности
(СПОН) или с риском развития СПОН. Предполагается, что этот термин включает полный
спектр способов лечения этого состояния, таких как введение композиций
30 фосфолипидных наночастиц согласно настоящему изобретению с целью: облегчения
симптомов или осложнений; замедления прогрессирования состояния, заболевания или
расстройства; лечения или устранения состояния, заболевания или расстройства; и/или
снижения риска или предотвращения состояния, заболевания или расстройства, включая
предотвращение рецидива заболевания, при этом термины «предотвращение» или
«профилактика» следует понимать как относящиеся к ведению и уходу за пациентом с
35 целью предотвращения развития состояния, заболевания или расстройства, и включают

введение композиций РN для предотвращения появления симптомов или осложнений. Субъект, которому требуется лечение, является человеком. Субъект, подлежащий лечению в контексте настоящего изобретения, может быть разного возраста и/или пола.

5 [0036] Термин «органная недостаточность» относится к изменению функции органа у пациента с острым заболеванием, нуждающегося в медицинском вмешательстве для достижения гомеостаза организма и/или компенсации потери функции от отказавшего органа. Органы включают, помимо прочего, сердце и сосуды (сердечная недостаточность, сосудистый коллапс, гипотензия, органная недостаточность), легкие (дыхательная недостаточность), печень (печеночная недостаточность), почки (почечная

10 недостаточность), мозг (энцефалопатия).

[0037] Термин «синдром полиорганной недостаточности» (сокращенно СПОН) относится к патологическому изменению функции более чем одного органа у пациента с острым заболеванием, нуждающегося во вмешательстве для достижения гомеостаза и/или компенсации потери функции отказавших органов. Основная причина недостаточности

15 приводит к неконтролируемой воспалительной реакции. У оперируемых и неоперируемых пациентов сепсис является наиболее распространенной причиной недостаточности. Сепсис может привести к септическому шоку. При отсутствии инфекции сепсисоподобное расстройство называется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Как ССВО, так и сепсис в конечном итоге могут привести к СПОН. Однако для одной трети

20 пациентов основной причины недостаточности установлено не было. СПОН, как хорошо известно, является заключительной стадией развития состояния от ССВО до сепсиса и до тяжелого сепсиса или СПОН. Необходимо отметить, что СПОН отличается от реперфузионного повреждения. При реперфузии наблюдается период отсутствия кровотока или низкого кровотока. При восстановлении кровотока реперфузионное

25 повреждение возникает при воздействии активных форм кислорода. Поглотители активных форм кислорода могут защитить от реперфузионного повреждения. Но подобные поглотители не защищают от СПОН. СПОН может происходить, даже если кровоток не прерывается. В настоящем изобретении предложены способы устранения сепсиса и других индукторов СПОН. Например, способ согласно настоящему

30 изобретению может быть использован для лечения СПОН, вызванной сепсисом на фоне вируса гриппа или коронавируса (например, SARS, MERS и COVID 19 (включая варианты)), а также бактериальных, паразитарных и грибковых инфекций.

[0038] Термин «сепсис» используется в традиционном клиническом значении и относится к воспалительному состоянию всего тела (называемому синдромом системного

35 воспалительного ответа (ССВО)) и наличию известной или подозреваемой инфекции.

«Тяжелый сепсис» определяется как вызванная сепсисом недостаточность органов или недостаточная перфузия ткани (проявляющаяся, *например*, как артериальная гипотензия, повышенный уровень лактата, снижение мочевыведения или изменение психического статуса). «Септический шок» - это тяжелый сепсис на фоне устойчивого низкого артериального давления, несмотря на применение внутривенных жидкостей. Сепсис может приводить к тяжелому сепсису, септическому шоку, синдрому полиорганной недостаточности/полиорганной недостаточности (СПОД) и смерти.

[0039] Термин «синдром системного воспалительного реакции» или «ССВР» используется в общепринятом клиническом значении и относится к системному воспалению в ответ на повреждение без подтвержденного инфекционного процесса. ССВР может быть диагностирован при наличии 2 или более следующих критериев: 1) температура тела менее 36 °C (96,8 °F) или более 38 °C (100,4 °F); 2) частота сердечных сокращений более 90 ударов в минуту; 3) тахипноэ (высокая частота дыхания) с более чем 20 вдохами в минуту или артериальным парциальным давлением углекислого газа менее 4,3 кПа (32 мм рт. ст.); и 4) количество лейкоцитов менее 4000 клеток/мм³ (4x10⁹ клеток/л) или более 12000 клеток/мм³ (12x10⁹ клеток/л) или наличие более 10% незрелых нейтрофилов (палочкоядерные нейтрофилы). В случае подозреваемой или подтвержденной инфекции (по культуре, окрашиванию или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)) на фоне ССВР подтверждают наличие сепсиса по определению.

[0040] Термин «системное воспаление» представляет собой изменение функции органа у пациента с острым заболеванием из-за неспецифической консервативной реакции организма (сосудистая сеть, иммунная система, ткани) на инфекции, неинфекционные антигены, травму, ожог, разрушение/дегенерацию/повреждение органа/ткани, ишемию, кровотечение, интоксикацию и/или злокачественное новообразование.

[0041] Термины «мицелла» и «липид-транспортирующая мицелла (LM)» используются в контексте настоящего изобретения взаимозаменяемо и относятся к совокупности молекул, диспергированных в жидкости, включая агрегаты с гидрофильными «головными» областями, контактирующими с окружающим растворителем, секвестрирующими гидрофобные отдельные хвостовые области в центре мицеллы, которая образует гидрофобное ядро, подходящее для включения и доставки гидрофобных агентов.

[0042] В контексте настоящего изобретения термин «липосома» относится к везикулярной структуре, состоящей из липидов, имеющих хвостовую группу, содержащую длинную гидрофобную углеводородную цепь и гидрофильную головную группу. Липиды размещаются с образованием липидного бислоя с внутренним водным

ядром, подходящим для включения и доставки водных агентов, и липидной стенкой, подходящей для включения гидрофобных агентов, особенно газов, таких как кислород.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

5 **[0043]** Один из аспектов настоящего изобретения относится к способу лечения или профилактики синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у пациента, включающему введение субъекту эффективного количества композиции PN, содержащей композицию фосфолипидных наночастиц (PN) согласно настоящему изобретению. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что введение композиции PN
10 согласно настоящему изобретению позволяет предотвратить или уменьшить синдром полиорганной недостаточности (СПОН).

[0044] Композиции PN согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения СПОН, вызванных множеством различных патологических состояний на фоне повреждения тканей, включая, но без
15 ограничения, сепсис, серьезную травму, ожоги, панкреатит, аспирационные синдромы, экстракорпоральное кровообращение (*например*, шунтирование сердца), множественное переливание крови, ишемически-реперфузионное повреждение, аутоиммунное заболевание, теплоиндуцированное заболевание, эклампсию, отравление/токсичность. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиции PN
20 согласно настоящему изобретению применяют для лечения или предотвращения СПОН, возникающих в результате сепсиса на фоне вируса гриппа или коронавирусной инфекции (*например*, вирусы SARS, MERS и COVID 19).

[0045] Согласно одному варианту реализации указанный способ включает введение композиции PN согласно настоящему изобретению в количестве, эффективном
25 для обеспечения обратимого поглощения и высвобождения оксида азота при лечении или предотвращении СПОН. Настоящее изобретение направлено на устранение негативных последствий, связанных с избыточным образованием оксида азота (NO), путем применения композиции PN, которая способствует более эффективному перераспределению NO. Избыточное выделение NO приводит к вазодилатации и
30 снижению артериального давления. У пациентов с СПОН или риском развития СПОН, чувствительность крови к вазопрессорам, таким как Легофед, вазопрессин или эпинефрин, которые сужают кровеносные сосуды и повышают артериальное давление, заметно снижается.

[0046] Синтаза оксида азота (NOS) является ферментом, который катализирует
35 превращение аргинина в NO. Ранее было проведено испытание ингибитора NOS (546C88),

который применяется для уменьшения осложнений, вызванных избыточным образованием NO. Тем не менее, это исследование было прекращено досрочно по причине повышенной смертности (Lopez et al., Crit. Care Med. 2004, Vol. 32, No. 1, pp. 21-30).

Основная проблема при ингибировании NOS заключается в том, что NO требуется для поддержания проходимости сосудов. Таким образом, снижение уровня NO приводит к повышению артериального давления, а также к снижению перфузии тканей и способствует к формированию недостаточности органов. Другая проблема ингибирования NOS заключается в том, что она играет определенную роль в стимулировании митохондриального переноса электронов и продуцировании АТФ. Однако известно, что ингибирование NOS снижает скорость потребления митохондриального кислорода, выработку АТФ, что может привести к окислительному стрессу и необратимому нарушению митохондрий.

[0047] Безотносительно какой-либо научной теории, полагают, что композиции PN согласно настоящему изобретению содержат источник оксида азота переменной емкости, который может поглощать или высвобождать оксид азота способом, который изменяется в зависимости от местных концентраций оксида азота, чтобы обеспечить более эффективный контроль NO, основанный, в частности, на том факте, что как NO, так и композиция фосфолипидных наночастиц (PN) согласно настоящему изобретению являются гидрофобными.

[0048] При этом NO преимущественно локализуется в гидрофобных областях PN относительно водной среды крови. На **ФИГ. 1** показано поглощение и высвобождение NO в воде и композиции PN согласно настоящему изобретению при анализе методом масс-спектрологии. Экспериментальная процедура описана в **примере 8**.

[0049] В отличие от ингибиторов оксида азота или поглотителей оксида азота, которые не выделяют оксид азота, PN быстро высвобождает оксид азота, который он поглощает. Это позволяет применять PN в качестве перераспределителя оксида азота, который снижает биодоступность в областях с избыточным выделением оксида азота и высвобождает газ для увеличения концентрации оксида азота в областях, в которых его концентрация недостаточна, при этом изменяется баланс оксида азота с уровня, не отвечающего выживанию, до уровня, который обеспечивает выживание. PN и его аналоги могут рассматриваться как новый класс терапевтических средств, называемых перераспределителями оксида азота, в отличие от ингибиторов и нейтрализаторов.

[0050] Поэтому полагают, что инфузия PN в кровотоки позволяет поглощать избыточное количество NO, которое может легко высвободиться в областях, в которых местная концентрация является недостаточной. Другими словами, композиции PN

применимы для снижения биодоступности NO, но при этом не влияют на его биосинтез или паракринные аутокринные эффекты. Сокращение избыточного выделения оксида азота может также снизить образование пероксинитрита - высоко реакционноспособного свободного радикала, который является продуктом реакции оксида азота с супероксидом.

5 Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения выполняют инфузию композиции PN пациентам с СПОН для достижения целевого среднего артериального давления 60-65 мм рт. ст. или другого подходящего артериального давления в зависимости от клинической ситуации.

[0051] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения
10 пациент, получающий композицию PN согласно настоящему изобретению, получал или получает лечение вазопрессорами (также называемыми вазоактивными препаратами). Примеры вазопрессоров и вазоактивных средств включают, но без ограничения, Левовфед, вазопрессин и эпинефрин, Гиалпреза, фенилэфрин, дофамин и добутамин.

[0052] Композицию PN согласно настоящему изобретению можно вводить
15 субъекту, нуждающемуся в таком лечении, внутривенно, внутриартериально, внутрикостно или внутрисердечно. В некоторых вариантах реализации композицию PN вводят в количестве 50-5000 мл, 50-4000 мл, 50-3000 мл, 50-2000 мл, 50-1000 мл, 50-500 мл, 100-5000 мл, 100-4000 мл, 100-3000 мл, 100-2000 мл, 100-1000 мл, 100-500 мл, 200-5000 мл, 200-4000 мл, 200-3000 мл, 200-2000 мл, 200-1000 мл, 200-500 мл, 500-5000 мл,
20 500-4000 мл, 500-3000 мл, 500-2000 мл, 500-1000 мл, 1000-5000 мл, 1000-4000 мл, 1000-3000 мл и 1000-2000 мл. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения композицию PN вводят в количестве, равном приблизительно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% или 90% от нормального объема крови субъекта в течение периода от 30 секунд до 24 часов.

[0053] В некоторых вариантах реализации композицию PN вводят со скоростью
25 0,1-5000 мл/мин, 0,1-2000 мл/мин, 0,1-1000 мл/мин, 0,1-500 мл/мин, 0,1-200 мл/мин, 0,1-100 мл/мин, 0,1-50 мл/мин, 0,1-20 мл/мин, 0,1-10 мл/мин, 0,1-5 мл/мин, 0,1-2 мл/мин, 0,1-1 мл/мин, 1-5000 мл/мин, 1-2000 мл/мин, 1-1000 мл/мин, 1-500 мл/мин, 1-200 мл/мин, 1-100 мл/мин, 1-50 мл/мин, 1-20 мл/мин, 1-10 мл/мин, 1-5 мл/мин, 1-2 мл/мин, 2-5000 мл/мин, 2-
30 2000 мл/мин, 2-1000 мл/мин, 2-500 мл/мин, 2-200 мл/мин, 2-100 мл/мин. 2-50 мл/мин, 2-20 мл/мин, 2-10 мл/мин, 2-5 мл/мин, 5-5000 мл/мин, 5-2000 мл/мин, 5-1000 мл/мин, 5-500 мл/мин, 5-200 мл/мин, 5-100 мл/мин., 5-50 мл/мин, 5-20 мл/мин, 5-10 мл/мин, 10-5000 мл/мин, 10-4000 мл/мин, 10-3000 мл/мин, 10-2000 мл/мин, 10-1000 мл/мин, 10-500 мл/мин, 10-200 мл/мин, 10-100 мл/мин, 10-50 мл/мин, 20-5000 мл/мин, 20-4000 мл/мин, 20-3000
35 мл/мин, 20-2000 мл/мин, 20-1000 мл/мин, 20-500 мл/мин, 20-200 мл/мин, 20-100 мл/мин,

20-50 мл/мин, 50-5000 мл/мин, 50-4000 мл/мин, 50-3000 мл/мин, 50-2000 мл/мин, 50-1000 мл/мин, 50-500 мл/мин, 50-200 мл/мин, 50-100 мл/мин, 100-5000 мл/мин, 100-4000 мл/мин, 100-3000 мл/мин, 100-2000 мл/мин, 100-1000 мл/мин, 100-500 мл/мин, 100-200 мл/мин, 200-5000 мл/мин, 200-4000 мл/мин, 200-3000 мл/мин, 200-1000 мл/мин, 200-500 мл/мин, 500-5000 мл/мин, 500-4000 мл/мин, 500-3000 мл/мин, 500-2000 мл/мин, 500-1000 мл/мин, 1000-5000 мл/мин, 1000-4000 мл/мин, 1000-3000 мл/мин, 1000-2000 мл/мин, 2000-5000 мл/мин, 2000-4000 мл/мин, 2000-3000 мл/мин, 3000-5000 мл/мин, 3000-4000 мл/мин или 4000-5000 мл/мин.

[0054] Согласно другим вариантам реализации композицию PN вводят со скоростью приблизительно 500-700 мл/мин, 400-800 мл/мин или 300-900 мл/мин.

[0055] В некоторых вариантах реализации композицию PN вводят без оксигенации. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN. В некоторых вариантах реализации композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN с содержанием кислорода 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 2-5, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-50, 20-40, 20-30, 25-50, 25-40, 25-30, 30-50, 30-40 или 40-50 мл O₂/100 мл композиции PN.

[0056] Другие гемодинамические параметры, такие как перфузия головного мозга, почек, сердца, мышц, селезенки или других тканей, сердечный выброс, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, среднее артериальное артериальное давление, систолический индекс, митохондриальное окислительное фосфорилирование с контролем методом ближней инфракрасной спектроскопии или другими методами, лактат крови или мембранная поляризация, также могут быть использованы для определения «эффективного количества» композиции PN, необходимого для повышения артериального давления у субъекта.

[0057] Помимо того, что композиция PN согласно настоящему изобретению вводится и поступает в кровоток субъекта, различные средства, такие как кардиоплегические или кардиотонические средства, могут быть введены либо непосредственно в кровеносную систему субъекта, либо непосредственно в миокард, либо добавлены к композиции PN согласно настоящему изобретению. Эти компоненты добавляют для обеспечения необходимых физиологических эффектов, таких как поддержание регулярной сократительной активности сердечной мышцы, прекращение фибрилляции сердца или полное ингибирование сократительной активности миокарда или сердечной мышцы.

5 [0058] Кардиоплегические средства представляют собой вещества, которые вызывают прекращение сокращения миокарда и включают анестетики, такие как лидокаин, прокаин и новокаин, и моновалентные катионы, такие как ион калия, в концентрациях, достаточных для обеспечения ингибирования сократительной активности миокарда. Концентрации ионов калия, достаточные для достижения этого эффекта, как правило, превышают 15 мМ.

КОМПОЗИЦИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ (PN)

10 [0059] В одном из вариантов реализации композиция PN для лечения или профилактики СПОН включает липофильный или гидрофобный компонент, один или более амфифильных эмульгаторов, полярный жидкий носитель; и один или более электролитов. Амфифильные эмульгаторы образуют мицеллы, транспортирующие липофильные или гидрофобные вещества (LM), имеющие липофильное ядро, окруженное полярным жидким носителем и/или липосомами, содержащими липидный бислой и гидрофильное внутреннее пространство (или ядро).

[0060] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит LM и липосомы диаметром 1-500 нм, 1-400 нм, 1-300 нм или 1-200 нм согласно данным электронной микроскопии.

20 [0061] В некоторых вариантах реализации изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит (1) LM, имеющие диаметр 30-500 нм, 30-400 нм, 30-300 нм, 30-200 нм, 30-150 нм, 30-120 нм, 30-100 нм, 30-80 нм, 30-500 нм, 30-400 нм, 30-300 нм, 30-200 нм, 30-150 нм, 30-120 нм, 30-100 нм, 30-80 нм, 40-500 нм, 40-400 нм, 40-300 нм, 40-200 нм, 40-150 нм, 40-120 нм, 40-100 нм, 40-80 нм, 50-500 нм, 50-400 нм, 50-300 нм, 50-200 нм, 50-150 нм, 50-120 нм, 50-100 нм, 50-80 нм, 100-500 нм, 100-400 нм, 10-300 нм, 100-200 нм, 100-150 нм или 100-120 нм, при анализе методом микроскопии, и (2) липосомы, имеющие диаметр 1-30 нм, 1-25 нм, 1-20 нм, 1-15 нм, 1-10 нм, 3-30 нм, 3-25 нм, 3-20 нм, 3-15 нм, 3-10 нм, 5-30 нм, 5-25 нм, 5-20 нм, 5-15 нм, 5-10 нм, 1-30 нм, 7-25 нм, 7-20 нм, 7-15 нм, 7-10 нм, 10-30 нм, 10-25 нм, 10-20 нм или 10-15 нм, при анализе методом электронной микроскопии.

30 [0062] В некоторых вариантах реализации изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит наночастицы (включающие как мицеллы, так и липосомы), имеющие средний диаметр частиц 1-100 нм, 1-80 нм, 1-50 нм, 1-40 нм, 1-30 нм, 1-25 нм, 1-20 нм, 1-15 нм, 1-10 нм, 1-5 нм, 5-100 нм, 5-80 нм, 5-50 нм, 5-40 нм, 5-30 нм, 5-25 нм, 5-20 нм, 5-15 нм, 5-10 нм, 10-100 нм, 10-80 нм, 10-50 нм, 10-40 нм, 10-30 нм, 10-25 нм, 10-20 нм, 15-100 нм, 15-80 нм, 15-50 нм, 15-40 нм, 15-30 нм, 15-25 нм, 15-20 нм, 20-

100 нм, 20-80 нм, 20-50 нм, 20-40 нм, 20-30 нм, 20-25 нм, 25-100 нм, 25-80 нм, 25-50 нм, 25-40 нм, 25-30 нм, 30-100 нм, 30-80 нм, 30-50 нм, 30-40 нм, 40-100 нм, 40-80 нм, 40-50 нм, 50-100 нм, 50-80 нм или 80-100 нм, при анализе методом электронной микроскопии.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN
5 согласно настоящему изобретению содержит наночастицы, имеющие средний диаметр частиц 16-18 нм, 15-19 нм или 14-20 нм, при анализе методом электронной микроскопии.

[0063] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит наночастицы (включая как мицеллы, так и липосомы), имеющие средний диаметр 10-300 нм, 10-200 нм, 10-150 нм,
10 10-120 нм, 10-100 нм, 10-90 нм, 10-70 нм, 10-50 нм, 10-30 нм, 30-300 нм, 30-200 нм, 30-150 нм, 30-120 нм, 30-100 нм, 30-90 нм, 30-70 нм, 30-50 нм, 50-300 нм, 50-200 нм, 50-150 нм, 50-120 нм, 50-100 нм, 50-90 нм, 50-70 нм, 70-300 нм, 70-200 нм, 70-150 нм, 70-120 нм, 70-100 нм, 70-90 нм, 80-300 нм, 80-200 нм, 80-150 нм, 80-120 нм, 80-100 нм, 80-90 нм, 90-300 нм, 90-200 нм, 90-150 нм, 90-120 нм, 90-100 нм, 100-300 нм, 100-200 нм, 100-150 нм, 100-120 нм, 120-300 нм, 120-200 нм, 120-150 нм, 150-300 нм, 150-200 нм или 200-300 нм, при
15 анализе методом динамического рассеяния света с использованием, *например*, анализаторов модели Malvern Zetasizer или nano ZS. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит наночастицы, имеющие средний диаметр частиц 92-96 нм, 90-98 нм или 85-105
20 нм.

[0064] Липофильный или гидрофобный компонент диспергируют в полярном жидком носителе с образованием наноэмульсии, содержащей однослойные мицеллы с полярной внешней поверхностью и внутренним гидрофобным пространством, заполненным липофильным или гидрофобным компонентом и/или другими
25 гидрофобными молекулами, и двухслойные липосомы с полярной внешней поверхностью и внутренним гидрофильным пространством. Поскольку гидрофобные газы, такие как кислород и оксид азота (NO), предпочтительно растворяются в липидном ядре мицелл в сравнении с водой или другими водными средами, композиция PN согласно настоящему изобретению обеспечивает возможность переноса кислорода и других гидрофобных газов
30 в ткани организма.

[0065] Растворимость гидрофобных газов в липофильном или гидрофобном ядре способствует поглощению и переносу этих газов в ткани. Эндогенно образуемые газы (монооксид углерода, оксид азота и сероводород) также могут переходить в эмульсии с модуляцией сосудистого тонуса и апоптотических процессов.

[0066] Согласно некоторым вариантам реализации указанная композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN, которая усиливает аэробный метаболизм. В некоторых вариантах реализации композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN с содержанием кислорода 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-10, 1-5, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 2-5, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-50, 20-40, 20-30, 25-50, 25-40, 25-30, 30-50, 30-40 или 40-50 мл O₂/100 мл композиции PN.

[0067] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN содержит NO в количестве 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-10, 1-5, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 2-5, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-50, 20-40, 20-30, 25-50, 25-40, 25-30, 30-50, 30-40 или 40-50 мл композиции NO/100 мл PN.

[0068] Ксенон и аргон являются гидрофобными газами, которые могут обеспечить защиту мозга при патологических состояниях, таких как судорожный припадок. В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит Xe или Ar или оба газа в количестве 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-10, 1-5, 1-2, 2-50, 2-40, 2-30, 2-20, 2-10, 2-5, 5-50, 5-40, 5-30, 5-20, 5-10, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 15-50, 15-40, 15-30, 15-20, 20-50, 20-40, 20-30, 25-50, 25-40, 25-30, 30-50, 30-40 или 40-50 мл O₂/100 мл композиции PN.

[0069] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению дополнительно содержит ингибиторы апоптоза (*например*, Z-VAD-FMY, ингибирующий апоптоз пептид), митохондриальные протекторы (*например*, циклоспорин А, ингибитор раскрытия митохондриальных внутренних пор), модуляторы сигнальной трансдукции, такие как диацилглицерин или циклический ГМФ, или антиоксидант, такой как кофермент Q10.

[0070] При использовании PN, включающих липосомы со средним диаметром менее 30 нм, липосомы могут проходить через слой эндотелиальных клеток и поступать во внеклеточное пространство. Такие липосомы могут применяться в случаях, когда проницаемость сосудистого пространства не увеличивается или для стимулирования клеточного поглощения липофильных или гидрофобных медиаторов или стимулирования проникновения молекул или клеточных компонентов, которые могут благоприятно модулировать внутриклеточные механизмы.

[0071] В некоторых случаях композиция PN согласно настоящему изобретению может иметь осмотический потенциал и поглощать медиаторы повреждения тканей, такие как простагландины, оксид азота, лейкотриены и тромбоксан, и другие липофильные или гидрофобные медиаторы, такие как факторы активации тромбоцитов. Таким образом, в

некоторых случаях PN согласно настоящему изобретению способны абсорбировать токсичные молекулы, продуцируемые пациентами с СПОН. Например, лимфатические факторы, вырабатываемые в кишечнике и лимфатических узлах грудного протока, могут приводить к острому пореждению легких и деформируемости эритроцитов. Другие токсичные молекулы включают, но без ограничения, лейкотриены, простагландины, оксид азота, эндотоксин и фактор некроза опухоли (ФНО). PN в составе композиции PN обеспечивают эффективное всасывание липофильных или гидрофобных химических медиаторов. В других случаях в PN могут быть загружены антагонисты токсичных химических медиаторов, такие как антитела к эндотоксинам.

10 **[0072]** У пациентов с СПОН, имеющих повышенную проницаемость стенок сосудов, вызванную, *например*, капиллярной утечкой, небольшой размер вышеописанных фосфолипидных наночастиц (PN) облегчает их проникновение в интерстициальные пространства, которые в противном случае были бы ограничены более крупными структурами. Капиллярная утечка вызвана гибелью эндотелиальных клеток и действием нейтрофилов. Утечка опосредуется цитокинами, такими как IL-1 и ФНО, а также оксидом азота. Нейтрофилы закрепляются на поврежденных эндотелиальных клетках и высвобождают активные формы кислорода и ферменты, разрушающие клеточную стенку, такие как миелопероксидаза. PN могут попасть в интерстиций при капиллярной утечке и обеспечить, *например*, противовоспалительный эффект в интерстициальном пространстве.

15 **[0073]** Предпочтительно композиции PN готовят таким образом, что они содержат ЛМ и/или липосомы, которые являются стабильными при комнатной температуре (*например*, 25 °C) или 5 °C в течение периода по меньшей мере 3 дней, 7 дней, двух недель, 4 недель, 12 недель, 20 недель, 180 дней, 30 недель, 40 недель, одного года или более. Стабильность может быть определена путем оценки изменения диаметра мицелл. Нестабильная эмульсия будет включать мицеллы, которые объединяются и образуют мицеллы большего диаметра. В некоторых предпочтительных вариантах реализации композиция PN является стабильной в течение по меньшей мере 4 недель при комнатной температуре.

20 **[0074]** Согласно некоторым вариантам реализации композицию PN получают из соевого масла в количестве 5%-40% (масс./об.) и лецитина в количестве 0,1%-18% (масс./об.). В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит NaCl в конечной концентрации 50-200 мМ. В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит глицерин в количестве 1-5%. В одном из вариантов реализации композиция PN содержит 10% (масс./об.) соевого масла, 0,6% (масс./об.) яичного лецитина, 1,13% (масс./об.) глицерина и 77 мМ NaCl. В другом

варианте реализации изобретения композиция PN содержит 20% (масс./об.) соевого масла, 1,2% (масс./об.) яичного лецитина и 2,25% (масс./об.) яичного лецитина. В другом варианте реализации изобретения композиция PN содержит 20% (масс./об.) соевого масла, 1,2% (масс./об.) яичного лецитина и 2,25% (масс./об.) яичного лецитина и 77 мМ NaCl.

5 **[0075]** В некоторых вариантах реализации композиция состоит из соевого масла в количестве 10%-40% (масс./об.), предпочтительно 15%-35%, лецитина в количестве 6%-18% (масс./об.), предпочтительно 10%-15%, хлорида натрия и лактата натрия в качестве электролитов, при этом общее содержание электролитов составляет от 50 мМ до 200 мМ, гистидина от 0,1 мМ до 10 мМ, и воды таким образом, что лецитин образует (1) липид-
10 транспортирующие мицеллы, имеющие липофильное или гидрофобное ядро в водном растворе, а полученные мицеллы имеют средний диаметр от 70 до 150 нм, предпочтительно от 90 нм до 120 нм, измеренный с помощью динамического рассеяния света, и являются стабильными в течение по меньшей мере 4 недель при комнатной температуре; и (2) липосомы, имеющие диаметр в диапазоне от 1 до 25 нм, измеренный с
15 помощью электронной микроскопии.

[0076] В другом варианте реализации композиция PN содержит 10-40% (масс./об.) соевого масла и 6-18% (масс./об.) яичного лецитина или соевого лецитина. В некоторых вариантах реализации композиция PN дополнительно содержит 0,6% (масс./об.) NaCl, 0,385% (масс./об.) лактата Na(L) и 0,155% (масс./об.) гистидина. В некоторых вариантах
20 реализации композиция PN содержит 20-30% (масс./об.) соевого масла, 12% (масс./об.) яичного лецитина или соевого лецитина, 0,6% (масс./об.) NaCl, 0,385% (масс./об.) лактата Na(L) и 0,155% (масс./об.) гистидина.

[0077] В другом варианте реализации композиция PN содержит 20% (масс./об.) соевого масла, 12% (масс./об.) яичного лецитина или соевого лецитина, 0,6% (масс./об.)
25 NaCl, 0,385% (масс./об.) лактата Na(L) и 0,155% (масс./об.) гистидина, при этом композицию PN получают в условиях, в которых образуются наночастицы (включая липосомы и мицеллы) со средним диаметром 80-120 нм, измеренным с помощью динамического рассеяния света. В некоторых вариантах реализации наночастицы содержат липосомы с диаметрами в диапазоне 1-25 нм или 7-20 нм, измеренными с
30 помощью электронной микроскопии, и мицеллы с диаметрами в диапазоне 30-130 нм или 40-100 нм, измеренными с помощью электронной микроскопии.

[0078] В другом варианте реализации композиция PN содержит 30% (масс./об.) соевого масла, 12% (масс./об.) яичного лецитина или соевого лецитина, 0,6% (масс./об.)
35 NaCl, 0,385% (масс./об.) лактата Na(L) и 0,155% (масс./об.) гистидина, при этом композицию PN получают в условиях, в которых образуются наночастицы (включая

липосомы и мицеллы) со средним диаметром 80-120 нм, измеренным с помощью динамического рассеяния света. В некоторых вариантах реализации наночастицы содержат липосомы с диаметрами в диапазоне 1-25 нм или 7-20 нм, измеренными с помощью электронной микроскопии, и мицеллы с диаметрами в диапазоне 30-130 нм или 40-100 нм, измеренными с помощью электронной микроскопии.

[0079] Могут быть использованы другие масла, такие как масло из семян чиа, семян тыквы или из других источников. В некоторых вариантах реализации описанная выше композиция PN может дополнительно содержать приблизительно 2-40% (масс./об.), приблизительно 2-20% (масс./об.), приблизительно 4-10% (масс./об.) или приблизительно 5% (масс./об.) альбумина или альбуминовых полимеров, или альбуминовых полимеров, конъюгированных с аминокислотами или пептидами, которые добавляют в композицию PN после образования мицелл. В другом варианте реализации гидрофобный или гидрофильный компонент переносится в фиктивных эритроцитах.

[0080] В некоторых вариантах реализации количество LM составляет 10-40% (масс./масс.) в композиции PN, а содержание липосом составляет 5-30% (масс./масс.) в композиции PN. В некоторых вариантах реализации LM получают с использованием соевого масла, а липосомы с использованием масла семян чиа, которое обладает более сильным противовоспалительным действием, чем соевое масло.

[0081] Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN согласно настоящему изобретению содержит липофильный или гидрофобный компонент, выбранный из группы, состоящей из соевого масла, масла семян чиа и масла водорослей, эмульгатор, выбранный из группы, состоящей из фосфолипидов и α -фосфатидилхолина, и аминокислоту или n-ацетиламинокислоту в конечной концентрации 0,2-20 мМ, 0,5-10 мМ, 0,5-5 мМ или 0,5-2 мМ.

[0082] Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN имеет конечную концентрацию аминокислот 0,001-10 мМ, 0,01-10 мМ, 0,1-10 мМ, 0,2-10 мМ, 0,5-10 мМ, 1-10 мМ, 2,5-10 мМ, 5-10 мМ или 7,5-10 мМ. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN имеет конечную концентрацию аминокислоты 0,001, 0,01, 0,1, 0,2, 0,5, 1, 2,5, 5, 7,5 или 10 мМ. Соотношение эмульгатор:липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) может составлять от приблизительно 1:400 до приблизительно 1:1, предпочтительно от приблизительно 1:200 до приблизительно 1:50. Согласно одному из вариантов реализации соотношение эмульгатор:липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) составляет приблизительно 1:100. В другом варианте реализации соотношение

эмульгатор:липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) составляет приблизительно 1,2:100.

5 [0083] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN в основном состоит из липосом и не содержит липофильного или гидрофобного компонента, такого как соевое масло.

10 [0084] Согласно некоторым вариантам реализации композиция PN включает один или более активных фармацевтических ингредиентов или агентов (*например*, нуклеиновых кислот, белков, низкомолекулярных лекарственных средств и т.д.) в LM и/или липосомах. Активные фармацевтические ингредиенты или агенты могут быть включены в липофильное или гидрофобное ядро LM или липосом или в гидрофильное ядро липосом.

15 [0085] В одном из вариантов реализации композиция PN содержит соевое масло, яичные фосфолипиды и аминокислоту, бета-эндорфин или другой модулятор, который действует при фемтомолярных или более высоких концентрациях при конечной концентрации от 0,1 фемтомолярных (фМ) до 10 мМ.

20 [0086] Композиции PN согласно настоящему изобретению не содержат гемоглобина, производных гемоглобина, перфторуглерода и производных перфторуглерода. В контексте настоящего изобретения композиция «не содержит гемоглобина, производных гемоглобина, перфторуглерода и производных перфторуглерода», если композиция не содержит гемоглобина, производных гемоглобина, перфторуглерода и производных перфторуглерода, или если композиция содержит гемоглобин, производные гемоглобина, перфторуглерода и производные перфторуглерода в количестве менее 0,1% масс./об.

25 [0087] Композиции PN согласно настоящему изобретению обычно не содержат Ca^{++} , K^{+} и Mg^{++} , и Al^{+++} . В некоторых вариантах реализации изобретения Ca^{++} и K^{+} добавляют к композиции PN непосредственно перед применением (*например*, в течение 24 часов перед применением). Согласно другим вариантам реализации Ca^{++} предварительно смешивают с композицией PN, поскольку Al^{+++} токсичен в отношении костей, мозга, гемопоэза, синтеза гема, синтеза глобулина, абсорбции и метаболизма железа и развития плода, все масла и другие компоненты должны иметь минимально возможное количество Al^{+++} . В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит Al^{+++} в концентрации менее 25 мг/л, 20 мг/л, 10 мг/л или 5 мг/л. В других вариантах реализации композиция PN не содержит Al^{+++} , *то есть* количества не поддается обнаружению обычными способами.

30

[0088] В некоторых вариантах реализации мицеллы в композиции PN согласно настоящему изобретению представляют собой свободно движущиеся мицеллы, которые не инкапсулированы в какой-либо тип частиц. Кроме того, стенка мицелл состоит либо из одного слоя, либо из двойного слоя молекул амфифильного эмульгатора, так что мицеллы могут легко сливаться с клеточной мембраной ткани, контактирующей с композицией PN. Кроме того, мицеллы в композиции PN согласно настоящему изобретению не содержат гемоглобина, производных гемоглобина, перфторуглерода и производных перфторуглерода.

10 **Липофильный или гидрофобный компонент**

[0089] В контексте настоящего изобретения термин «липофильный компонент» относится к жирорастворимому материалу, который имеет натуральное или ненатуральное происхождение. Примеры липофильных компонентов включают, но без ограничения, жирные ацилы, глицеролипиды, фосфолипиды, сфинголипиды, стерольные липиды, преноловые липиды, сахаролипиды, поликетиды, неприродный (е) липид(ы), катионный(е) липид(ы), производное (ые) амфипатических алкиловых аминокислот, адиалкилдиметиламмоний, полиглицеридные алкиловые эфиры, полиоксиэтиленовые алкиловые эфиры, три-н-октиламин, борную кислоту, трис(3,5-диметил-4-гептиловый) эфир, триглицериды, диглицериды и другие ацилглицериды, такие как тетраглицерин, пентаглицерин, гексаглицерин, гептаглицерин, октоглицерин, неаглицерин и декаглицерин, гидрофобные пептиды, гидрофобные полисахариды, силиконы, липопептиды, циклопептиды и их смеси. В некоторых вариантах реализации липофильный или гидрофобный компонент содержит соевое масло, масло семян чиа или масло водорослей.

[0090] В одном из вариантов реализации липофильный компонент представляет собой соевое масло. Липофильный компонент также может быть получен из семян чиа, которые имеют высокое содержание противовоспалительных жирных кислот омега 3. Соевое масло является тромбогенным средством и прокоагулянтом, и поэтому было бы предпочтительнее, когда требуется свертывание крови. После того, как кровотечение больше не является проблемой, масла с высоким содержанием жирных кислот омега-3 будут предпочтительнее по причине антитромбогенных свойств. Масла, богатые жирными кислотами омега-3, включают, но без ограничения, масло семян чиа, масло водорослей, тыквенное масло, льняное масло или рыбий жир.

[0091] В некоторых вариантах реализации липофильный или гидрофобный компонент содержит ненасыщенную жирную кислоту с одной или более алкенильными

функциональными группами в цис- или транс-конфигурации. Цис-конфигурация означает, что смежные атомы водорода или другие группы находятся на одной стороне двойной связи. В транс-конфигурации эти фрагменты находятся по разные стороны от двойной связи. Жесткость двойной связи препятствует конформации и, в случае цис-изомера, вызывает изгиб цепи и ограничивает конформационную свободу жирной кислоты. В целом, чем больше двойных связей содержится в цепи, тем меньше ее гибкость. Когда цепь содержит большое количество цис-связей, она довольно сильно изгибается в наиболее доступных конформациях. Например, олеиновая кислота с одной двойной связью имеет «перегиб», а линолевая кислота с двумя двойными связями имеет более выраженный изгиб. Альфа-линоленовая кислота, с тремя двойными связями, способствует образованию крючковидной структуры. Результатом этого является то, что в ограниченных средах, например, когда жирные кислоты являются частью фосфолипида в липидном бислое или триглицеридов в липидных каплях, цис-связи ограничивают способность жирных кислот к плотной упаковке и, следовательно, могут влиять на температуру плавления мембраны или жира. В некоторых вариантах реализации липофильный или гидрофобный компонент содержит до 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% (масс./об.) ненасыщенных жирных кислот, которые включают одну или более алкенильных функциональных групп в цис-конфигурации.

[0092] Примеры цис-ненасыщенных жирных кислот включают, но без ограничения, обтузиловую кислоту, линдеровую кислоту, цузуиновую кислоту, пальмитоолеиновую кислоту, олеиновую кислоту, элайдовую кислоту, вакценовую кислоту, петроселиновую кислоту, гадолеву кислоту, эйкозеновую кислоту, эруковую кислоту, цетолеиновую кислоту, нервоновую кислоту, ксимениновую кислоту и люмепеиновую кислоту; ненасыщенные жирные кислоты типа n-3, такие как α -линоленовая кислота, стеаридоновая кислота, эйкозатетраеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, докозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота; ненасыщенные жирные кислоты типа n-6, такие как линолевая кислота, линоэлаидная кислота, γ -линоленовая кислота, бис-гомо- γ -линоленовая кислота и арахидоновая кислота; сопряженные жирные кислоты, такие как сопряженная линолевая кислота и α -элеостеариновая кислота; жирные кислоты с двойными связями в положении 5, такие как пиноленовая кислота, сциадоновая кислота, можжевеловая кислота и колумбиновая кислота; поливалентные ненасыщенные жирные кислоты, отличные от перечисленных выше, такие как гирагоновая кислота, мороктиновая кислота, клупанодоновая кислота и нишиновая кислота; разветвленные жирные кислоты, такие как изомасляная кислота,

изовалериановая кислота, изо кислота и анти-изо кислота; гидроксигирные кислоты, такие как α -гидроксикислота, β -гидроксикислота, миколовая кислота и полигидроксикислота; эпоксижирные кислоты; кетожирные кислоты; и циклические жирные кислоты. В некоторых вариантах реализации липофильный или гидрофобный компонент также содержит амфифильные молекулы.

[0093] Содержание липофильного или гидрофобного компонента в композиции PN может составлять приблизительно 1-80%, 1-70%, 1-60%, 1-50%, 1-40%, 1-30%, 1-20%, 5-80%, 5-70%, 5-60%, 5-50%, 5-40%, 5-30%, 5-20%, 10-80%, 10-70%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 15-80%, 15-70%, 15-60%, 15-50%, 15-40%, 15-30%, 15-20%, 20-80%, 20-70%, 20-60%, 20-50%, 20-40%, 20-30%, 30-80%, 30-70%, 30-60%, 30-50%, 30-40%, 40-80%, 40-70%, 40-60%, 40-50%, 40-80%, 40-70%, 40-60%, 40-30%, 50-80%, 50-70%, 50-60%, 60-80%, 60-70%, 60-70% или 70-80% (масс./об.). В некоторых вариантах реализации содержание липофильного или гидрофобного компонента в композиции PN составляет приблизительно 10%, приблизительно 15%, приблизительно 20%, приблизительно 25%, приблизительно 30% и приблизительно 35% (масс./об.). В некоторых вариантах реализации содержание липофильного или гидрофобного компонента в композиции PN составляет от 0-35%, 5-35%, 10-35%, 15-35%, 20-35%, 25-35%, 30-35%, 0-30%, 5-30%, 10-30%, 15-30%, 20-30%, 25-30%, 0-25%, 5-25%, 10-25%, 15-25%, 20-25%, 0-15%, 5-15% или 10-15% (масс./об.) или находится в любой комбинации диапазонов, включающих целочисленные значения, выбранные из группы, состоящей из 10%, 15%, 20%, 25%, 30% или 35%. В других вариантах реализации верхний предел и/или нижний предел содержания липофильного или гидрофобного компонента соответствует любой из перечисленных концентраций, описанных в настоящем документе.

25 **Амфифильный эмульгатор**

[0094] Амфифильный эмульгатор может представлять собой любой амфифил или амфифильную молекулу, которая имеет гидрофобный хвост в липофильном или гидрофобном ядре мицеллы, при этом гидрофильный конец молекулы контактирует с полярным носителем. Примерами эмульгаторов являются яичные фосфолипиды, чистые фосфолипиды или амфифильные пептиды.

[0095] В контексте настоящего изобретения термин «амфифил» относится к химическому соединению, обладающему как гидрофильными, так и липофильными или гидрофобными свойствами. Примеры амфифилов включают, но без ограничения, встречающиеся в природе амфифилы, такие как фосфолипиды, холестерин, гликолипиды,

жирные кислоты, желчные кислоты и сапонины; и синтетические амфифилы, такие как пептиды.

5 **[0096]** Примеры фосфолипидов включают природные или синтетические фосфолипиды, такие как фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидиловую кислоту, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозит, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин, лецитин яичного желтка, соевый лецитин и гидрогенизированный фосфолипид.

10 **[0097]** Примеры гликолипидов включают глицерогликолипиды и сфингогликолипиды. Примеры глицерогликолипидов включают дигалактозилдиглицериды (такие как дигалактозилдилауроилглицерид, дигалактозилдимиристоилглицерид, дигалактозилдипальмитоилглицерид и дигалактозилдистеароилглицерид) и галактозилдиглицериды (такие как галактозилдилауроилглицерид, галактозилдимиристоилглицерид, галактозилдипальмитоилглицерид и галактозилдистеароилглицерид). Примеры сфингогликолипидов включают галактозилцереброзид, лактозилцереброзид и ганглиозид.

15 **[0098]** Примеры стеролов включают холестерин, гемисукцинат холестерина, 3 β -[N-- (N', N'-диметиламиноэтан)карбамоил]холестерин, эргостерин и ланостерин.

20 **[0099]** В одном из вариантов реализации эмульгатор содержит яичный фосфолипид или лецитин яичного желтка. Согласно другому варианту реализации эмульгатор представляет собой соевый лецитин или альфа-фосфатидилхолин.

25 **[0100]** В других вариантах реализации содержание эмульгатора может составлять от 0,1-60%, 0,1-50%, 0,1-40%, 0,1-30%, 0,1-20%, 0,1-15%, 0,1-10%, 0,1-5%, 0,1-2%, 0,3-60%, 0,3-50%, 0,3-40%, 0,3-30%, 0,3-20%, 0,3-15%, 0,3-10%, 0,3-5%, 0,3-2%, 0,6-60%, 0,6-50%, 0,6-40%, 0,6-30%, 0,6-20%, 0,6-15%, 0,6-10%, 0,6-5%, 0,6-2%, 2-60%, 2-50%, 2-40%, 2-30%, 2-20%, 2-15%, 2-10%, 2-5%, 6-60%, 6-50%, 6-40%, 6-30%, 6-20%, 6-15%, 6-10%, 10-60%, 10-50%, 10-40%, 10-30%, 10-20%, 10-15%, 15-60%, 15-50%, 15-40%, 15-30%, 15-20%, 20-60%, 20-50%, 20-40%, 20-30%, 30-60%, 30-50%, 30-40%, 40-60% или 50-60% (масс./масс.) от массы композиции. В некоторых вариантах реализации эмульгатор присутствует в количестве приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, 30 приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11%, приблизительно 12%, приблизительно 13%, приблизительно 14%, приблизительно 15%, приблизительно 16%, приблизительно 18%, приблизительно 20% (масс./об.) в композиции PN или в любом другом диапазоне, включающем любые два из перечисленных целых числа. В других вариантах реализации эмульгатор присутствует в композиции PN в количестве 35 приблизительно 7-9%, 9-11%, 11-13%, 13-15%, 15-17%, 17-19%, 10-14%, 9-15% или 8-16%

(масс./об.) или в любом другом диапазоне, включающем два перечисленных целых числа. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения верхний предел и/или нижний предел содержания эмульгатора соответствует любой из перечисленных концентраций, описанных в настоящем документе.

5 **[0101]** В некоторых предпочтительных вариантах реализации эмульгатор представляет собой лецитин, такой как лецитин яичного желтка или соевый лецитин в одном из вышеописанных количеств или диапазоне концентраций.

Полярный жидкий носитель

10 **[0102]** Полярный жидкий носитель может представлять собой любую фармацевтически приемлемую полярную жидкость, способную образовывать эмульсию с липидом. Термин «фармацевтически приемлемый» относится к химическим соединениям и композициям, которые обладают достаточной чистотой и качеством для применения в составе композиции или лекарственного средства согласно настоящему изобретению и
15 которые при надлежащем введении животному или человеку не вызывают неблагоприятную, аллергическую или другую нежелательную реакцию. Поскольку как медицинское применение (в клинических и безрецептурных препаратах), так и ветеринарное применение в равной степени входят в объем настоящего изобретения, фармацевтически приемлемый состав будет включать композицию или лекарственное
20 средство для медицинского или ветеринарного применения. В одном из вариантов реализации полярный жидкий носитель представляет собой воду или водный раствор. В другом варианте реализации полярный жидкий носитель представляет собой неводную полярную жидкость, такую как диметилсульфоксид, полиэтиленгликоль и полярные силиконовые жидкие диэлектрики.

25 **[0103]** Водный раствор обычно содержит физиологически совместимый электролитный носитель, осмотическое давление которого равно или практически равно осмотическому давлению цельной крови. Носитель может представлять собой, например, физиологический раствор, смесь физиологический раствор-глюкоза, раствор Рингера, лактированный раствор Рингера, раствор Рингера-Локка, раствор Кребса-Рингера,
30 сбалансированный солевой раствор Хартманна, гепаринизированный раствор натрия цитрата-лимонной кислоты-декстрозы и полимерные заменители плазмы, такие как полиэтиленоксид, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и этиленоксид-пропиленгликолевые конденсаты. Композиция PN может дополнительно содержать другие компоненты, такие как фармацевтически приемлемые носители, разбавители,
35 наполнители и соли, выбор которых зависит от используемой лекарственной формы,

состояния, подлежащего лечению, конкретной цели, которая должна быть достигнута в соответствии с планом специалиста в данной области техники и свойств таких добавок.

Электролиты

5 **[0104]** В одном из вариантов реализации композиция PN согласно настоящему изобретению содержит один или более электролитов. Электролит согласно настоящему изобретению, как правило, включает различные электролиты, используемые в
10 медицинских целях. Примерами электролитов являются натриевые соли (*например*, хлорид натрия, гидрокарбонат натрия, цитрат натрия, лактат натрия, сульфат натрия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат натрия, ацетат натрия, глицерофосфат натрия, карбонат натрия, натриевая соль аминокислоты, пропионат натрия, гидроксibuтират
15 натрия и глюконат натрия), калиевые соли (*например*, хлорид калия, ацетат калия, глюконат калия, гидрокарбонат калия, глицерофосфат калия, сульфат калия, лактат калия, йодид калия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат калия, цитрат калия, соль калия,
20 пропионат калия и гидроксibuтират калия), кальциевые соли (*например*, хлорид кальция, глюконат кальция, лактат кальция, глицерофосфат кальция, пантотенат кальция и ацетат кальция), магниевые соли (*например*, хлорид магния, сульфат магния, глицерофосфат магния, ацетат магния, лактат магния и аминокислотная соль магния), соли аммония
(*например*, хлорид аммония), цинковые соли (*например*, сульфат цинка, хлорид цинка,
25 глюконат цинка, лактат цинка и ацетат цинка), соли железа (*например*, сульфат железа, хлорид железа и глюконат железа), соли меди (*например*, сульфат меди) и соли марганца (*например*, сульфат марганца). Среди них особенно предпочтительными являются хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, моногидрофосфат натрия, моногидрофосфат калия, дигидрофосфат калия, лактат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, ацетат калия,
30 глицерофосфат калия, глюконат кальция, хлорид кальция, сульфат магния и сульфат цинка.

[0105] Концентрации ионов кальция, натрия, магния или калия, как правило, находятся в диапазоне нормальных физиологических концентраций таких ионов в плазме. Как правило, необходимую концентрацию этих ионов получают при растворении
30 хлоридов кальция, натрия и магния. Ионы натрия также можно получать при растворении органической соли натрия, которая также присутствует в растворе.

[0106] В одном из вариантов реализации электролиты содержат хлорид натрия, лактат натрия или и то, и другое.

[0107] В конкретном варианте реализации композиция PN содержит хлорид натрия в процентной концентрации приблизительно 0,2-1%, 0,3-0,9%, 0,4-0,8%, 0,5-0,7% или приблизительно 0,6% (масс./об.).

5 **[0108]** Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит хлорид натрия в концентрации 50-150 мМ, 70-130 мМ, 80-120 мМ, 90-110 мМ, 95-100 мМ или приблизительно 97,4 мМ.

[0109] В другом варианте реализации композиция PN содержит L-лактат натрия, D-лактат натрия или их смесь в процентной концентрации приблизительно 0,1-0,7%, 0,2-0,6%, 0,3-0,5%, 0,35-0,45%, 0,38-0,39% или приблизительно 0,385% (масс./об.).

10 **[0110]** В другом варианте реализации композиция PN содержит L-лактат натрия, D-лактат натрия или их смесь в концентрации 10-60 мМ, 20-50 мМ, 30-40 мМ или приблизительно 34 мМ.

[0111] В одном из вариантов реализации концентрация ионов натрия находится в диапазоне от приблизительно 70-180 мМ, 90-170 мМ, 70-160 мМ, 100-160 мМ, 110-150
15 мМ, 120-140 мМ, 125-135 мМ, 131-133 мМ или приблизительно 131,4 мМ.

[0112] Согласно одному варианту реализации концентрация иона кальция находится в диапазоне приблизительно 0,5-4,0 мМ, 0,5-1,0 мМ, 0,5-2 мМ, 0,5-3 мМ, 1-2 мМ, 1-3 мМ, 1-4 мМ, 2-2,5 мМ, 2-3 мМ, 2-4 мМ, 2,5-3 мМ или 3-4 мМ.

[0113] В одном из вариантов реализации концентрация ионов магния находится в
20 диапазоне от 0 до 10 мМ. В другом варианте реализации концентрация ионов магния находится в диапазоне приблизительно 0,3-0,45 мМ, 0,3-0,35 мМ, 0,3-0,4 мМ, 0,35-0,4 мМ, 0,35-0,4 мМ, 0,35-0,4 мМ, 0,35-0,4 мМ или 0,4-0,45 мМ. Рекомендуется не включать чрезмерные количества ионов магния в композицию PN согласно настоящему изобретению, поскольку высокие концентрации ионов магния оказывают негативное
25 влияние на сократительную активность сердечной мышцы. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения раствор содержит субфизиологические количества иона магния.

[0114] Согласно одному варианту реализации концентрация иона калия находится в субфизиологическом диапазоне от 0 до 5 мЭкв/л K⁺ (0-5 мМ),
30 предпочтительно 2-3 мЭкв/л K⁺ (2-3 мМ). Таким образом, композиция PN позволяет снижать концентрацию ионов калия при разбавлении в хранящейся переливаемой крови. Таким образом, можно легче контролировать высокие концентрации ионов калия и вызванные этим потенциальные сердечные аритмии и сердечная недостаточность. Композиция PN, содержащая субфизиологические количества ионов калия, также
35 пригодна для кровезамещения и поддержания низкой температуры субъекта.

[0115] В одном из вариантов реализации концентрация хлорид-ионов составляет 50-200 мМ, 50-150 мМ, 70-180 мМ, 70-130 мМ, 80-170 мМ, 80-120 мМ, 90-160 мМ, 90-110 мМ, 95-150 мМ, 95-100 мМ или приблизительно 97,4 мМ. В другом варианте реализации настоящего изобретения концентрация хлорид-ионов составляет от 110 мМ до 125 мМ.

5 [0116] Другие источники ионов включают соли натрия (*например*, гидрокарбонат натрия, цитрат натрия, лактат натрия, сульфат натрия, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат натрия, ацетат натрия, глицерофосфат натрия, карбонат натрия, натриевую соль аминокислот, пропионат натрия, 3-гидроксibuтират натрия и глюконат натрия), соли калия (*например*, ацетат калия, глюконат калия, гидрокарбонат калия, глицерофосфат калия, сульфат калия, лактат калия, йодид калия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат калия, цитрат калия, соль калия аминокислоты, пропионат калия и 3-гидроксibuтират калия), соли кальция (*например*, глюконат кальция, лактат кальция, глицерофосфат кальция, пантотенат кальция и ацетат кальция), соли магния (*например*, сульфат магния, глицерофосфат магния, ацетат магния, лактат магния и аминокислотная соль магния),
10 соли аммония, соли цинка (*например*, сульфат цинка, хлорид цинка, глюконат цинка, лактат цинка и ацетат цинка), соли железа (*например*, сульфат железа, хлорид железа и глюконат железа), соли меди (*например*, сульфат меди) и соли марганца (*например*, сульфат марганца). Среди них особенно предпочтительными являются хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат дикалия,
15 дигидрофосфат калия, лактат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, ацетат калия, глицерофосфат калия, глюконат кальция, хлорид кальция, сульфат магния, хлорид холина и сульфат цинка.

Газонесущая способность композиции PN

25 [0117] Липофильный или гидрофобный компонент в композиции PN в таких формах, как мицеллы и/или фиктивные эритроциты, обеспечивает способность композиции PN переносить большее количество липофильных газов, чем у чистого водного раствора. В частности, липофильные газы растворяют в липофильной части композиции PN с образованием однородного раствора с липофильным или гидрофобным
30 компонентом и любым другим гидрофобным жидким материалом, который может присутствовать в липофильной или гидрофобной части композиции PN.

[0118] В одном из вариантов реализации липофильный газ представляет собой кислород. Растворимость кислорода в липидах в 4,41 раза выше, чем в воде (Battion *et al.*, J. Amer. Oil Chem. Soc. 1968, 45:830-833). Соответственно, композиция PN с более
35 высоким содержанием липидов имеет большую способность к переносу кислорода, чем

композиция PN с меньшим содержанием липидов. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная композиция PN имеет содержание липидов приблизительно 1-80% (масс./об.). В других вариантах реализации композиция PN имеет содержание липидов приблизительно 10-80% (масс./об.), 20-60% (масс./об.),
5 приблизительно 20-50% (масс./об.), приблизительно 20-40% (масс./об.) или приблизительно 20-25% (масс./об.). Согласно еще одному варианту реализации указанная композиция PN имеет содержание липидов приблизительно 21,8%. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композицию PN получают путем смешивания липофильного или гидрофобного компонента и полярного жидкого
10 компонента в присутствии обычного воздуха. В другом варианте реализации изобретения композицию PN дополнительно оксигенируют путем барботирования обычного воздуха или чистого кислорода через композицию PN в течение определенного периода времени. Поскольку пузырьки в циркулирующей крови нежелательны из-за возможности эмболизации воздухом, требуется добавления отвода для улавливания пузырьков только
15 газа, который был солюбилизован в ядре мицеллы, в полярном носителе или соединении с белками или другими добавками. Газ также может включен в мицеллы при уравнивании мицелл с атмосферой, обогащенной газом, вместе с мягким перемещением композиции PN в камере со смесью, чтобы избежать образования пузырьков. Насыщение также может производиться при давлении более 1 атмосферы с
20 последующим сбросом давления для обеспечения выброса избыточного газа.

[0119] В другом варианте реализации липофильный газ представляет собой ксенон (Xe) или аргон (Ar). Согласно другому варианту реализации липофильный газ представляет собой оксид азота (NO). Согласно другому варианту реализации липофильный газ представляет собой сероводород (H₂S). В другом варианте реализации
25 липофильный газ представляет собой монооксид углерода (CO).

[0120] В одном варианте реализации композиция PN содержит мицеллы, насыщенные газовой смесью (*например*, смесью кислорода, сероводорода, монооксида углерода и/или оксида азота). В другом варианте реализации композиция PN содержит смесь мицелл, насыщенных различными газами. Например, смесь мицелл может
30 содержать 50% мицелл, не насыщенных NO, и 50% мицелл, насыщенных O₂.

Жесткие неплоские молекулы

[0121] Композиция PN может дополнительно содержать жесткие неплоские молекулы. Такие молекулы обеспечивают большую неровность и пространства для
35 молекул газа в гидрофобном ядре мицеллярной структуры, таким образом

модифицируется газонесущая способность мицелл. Примеры таких молекул включают, но без ограничения, (+) налоксон, (+) морфин и (+) налтрексон.

5 [0122] В одном из вариантов реализации жесткие неплоские молекулы представляют собой (+) налоксон, который, в отличие от антагониста опиатного рецептора (-) налоксона, не связывается с опиатным рецептором и не усиливает боль, как (-) налоксон. Согласно другому варианту реализации (+) налоксон применяют в концентрации 10^{-5} - 10^{-4} М. Согласно другому варианту реализации (+) налоксон применяют в концентрации 10^{-4} М или выше.

10 [0123] При реанимации воспалительный процесс может инициироваться в тканях пациентов, находящихся в состоянии, которое может привести к СПОН, включая повреждение эндотелиальных клеток (EC) и утечку капилляров (CL). При сепсисе и других заболеваниях системное воспаление может быть вызвано заболеванием и в аналогичной последовательности приводит к повреждению EC и CL. Соответственно, в одном из вариантов реализации (+) налоксон используют в диапазоне концентраций, 15 которые оказывают противовоспалительное действие на уровне 10^{-5} – 10^{-4} М (Simpkins CO, Ives N, Tate E, Johnson M. Naloxone inhibits superoxide release from human neutrophils (Life Sci. 1985 Oct 14; 37(15):1381-6).

[0124] Жесткие неплоские молекулы также включают органические молекулы с разветвленными структурами. Примеры таких молекул включают, но без ограничения, 20 три-н-октиламин, три-н-гексиламин, борную кислоту, трис(3,5 -диметил-4-гептиловый) сложный эфир, металлокомплексные и неметаллокомплексные диметилловые эфиры дейтеропорфирина и их производные, гексафенилсилол и силиконовые полимеры.

Плазменный компонент

25 [0125] Композиция PN может дополнительно содержать плазменный компонент. В одном из вариантов реализации плазма представляет собой плазму животного. Согласно другому варианту реализации указанная плазма представляет собой плазму человека. Без четкой привязки к какой-либо определенной научной теории, полагают, что введение заместителей крови может привести к уменьшению концентрации факторов свертывания 30 крови при разведении до нежелательного уровня. Поэтому использование плазмы в качестве разбавителя для компонента, переносящего кислород, позволяет избежать этой проблемы. Плазма может быть собрана любыми способами, известными в данной области техники, при условии, что эритроциты, лейкоциты и тромбоциты практически полностью удалены. Предпочтительно его получают с использованием автоматического устройства 35 плазмафореза. Аппараты для плазмафореза являются коммерчески доступными и

включают, например, аппараты, которые отделяют плазму от крови путем ультрафильтрации или центрифугирования. Устройство для плазмафореza, работающее по принципу ультрафильтрации, например, производства компании Auto C, A200 (Baxter International Inc., Дирфилд, штат Иллинойс), является подходящим, поскольку оно

5 эффективно удаляет эритроциты, лейкоциты и тромбоциты при сохранении факторов свертывания крови.

[0126] Плазму можно собирать с помощью антикоагулянтов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Предпочтительными антикоагулянтами являются те, которые хелатируют кальций, например, цитрат. Согласно одному из

10 вариантов реализации цитрат натрия используют в качестве антикоагулянта в конечной концентрации 0,2-0,5%, предпочтительно 0,3-0,4% и наиболее предпочтительно 0,38%. Плазма может быть свежей, замороженной, объединенной и/или стерилизованной. Хотя плазма из экзогенных источников может быть предпочтительной, в настоящем изобретении также используется аутологичная плазма, которую собирают у субъекта

15 перед приготовлением и введением композиции PN.

[0127] В дополнение к плазме из природных источников можно применять синтетическую плазму. В контексте настоящего изобретения термин «синтетическая плазма» относится к любому водному раствору, содержащему по меньшей мере один белок плазмы. Также можно применять белки, подобные белкам плазмы.

20

Онкотический агент

[0128] В одном из вариантов реализации композиция PN дополнительно содержит онкотический агент в дополнение к липидным мицеллам. Онкотический агент состоит из молекул, размер которых достаточен для предотвращения их потери из

25 кровотока за счет распределения фенестраций капиллярного слоя в интерстициальных пространствах тканей организма. Примеры онкотических агентов включают, но без ограничения, декстран (*например*, низкомолекулярный декстран), производные декстрана (*например*, карбоксиметилдекстран, карбоксидекстран, катионный декстран и сульфат декстрана), гидроксипропиловый крахмал, разветвленный, незамещенный или замещенный крахмал, желатин (*например*, модифицированный желатин), альбумин (*например*, человеческая плазма, человеческий сывороточный альбумин, нагретый человеческий белок плазмы и рекомбинантный человеческий сывороточный альбумин), ПЭГ, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, камедь

30 акации, глюкозу, декстрозу (*например*, моногидрат глюкозы), олигосахариды (*например*, олигосахарид), продукт разложения полисахаридов, аминокислоту и продукт разложения

35

белков. Среди них особенно предпочтительными являются низкомолекулярный декстран, гидроксипропилкрахмал, модифицированный желатин и рекомбинантный альбумин.

[0129] С учетом антиоксидантных эффектов альбумин также может использоваться для минимизации взаимодействия активных форм кислорода с компонентами мицеллы, а также может стабилизировать структуру мицеллы. В одном из вариантов реализации онкотический агент представляет собой приблизительно 2%, 5%, 7% или 10% (масс./об.) альбумина. В другом варианте реализации онкотический агент представляет собой полисахарид, например, декстран, в диапазоне молекулярных масс от 30000 до 50000 Да (D). Согласно еще одному варианту реализации онкотический агент представляет собой полисахарид, например, декстран, в диапазоне молекулярных масс от 50000 до 70000 Да. Растворы высокомолекулярного декстрана более эффективны в предотвращении отека тканей по причине более низких скоростей утечки из капилляров.

[0130] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация полисахарида достаточна для достижения (в сочетании с хлоридами натрия, кальция и магния, органическим ионом из органической соли натрия и гексозного сахара, описанного выше) коллоидно-осмотического давления, близкого к давлению нормальной человеческой сыворотки, приблизительно 28 мм рт. ст.

[0131] В другом варианте реализации онкотический агент представляет собой глицерин или маннит в количестве приблизительно 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% или 30% (масс./об.) в композиции PN. В других вариантах реализации композиция PN содержит глицерин или маннит в количестве 2-5% масс./об.

Кристаллоидный агент

[0132] Композиция PN также может содержать кристаллоидный агент. Кристаллоидный агент может представлять собой любой кристаллоид, который в форме композиции PN предпочтительно позволяет достигать осмолярности более 800 мОсм/л, *т.е.* он делает композицию PN «гипертонической». Примеры подходящих кристаллоидов и их концентраций в композиции PN включают, но без ограничения, 3% (масс./об.) NaCl, 7% NaCl, 7,5% NaCl и 7,5% NaCl в 6% (масс./об.) декстране. В одном из вариантов реализации композиция PN имеет осмолярность от 800 до 2400 мОсм/л.

Противовоспалительный и иммуномодулирующий агент

[0133] В одном из вариантов реализации композиция PN согласно настоящему изобретению дополнительно включает противовоспалительный или иммуномодулирующий агент. Показано, что примеры противовоспалительного агента

ингибируют активные формы кислорода, включая, но без ограничения, гистидин, альбумин, (+) налоксон, простагландин D₂, молекулы класса фенилалкиламинов. Другие противовоспалительные соединения и иммуномодулирующие лекарственные средства включают интерферон; производные интерферона, содержащие бетазерон, β-интерферон; производные простагландина, содержащие илопрост, цикапрост; глюкокортикоиды, содержащие кортизол, преднизолон, метил-преднизолон, дексаметазон; иммунодепрессанты, содержащие циклоспорин А, метоксален, сульфасалазин, азатиоприн, метотрексат; ингибиторы липоксигеназы, содержащие цилеутон, МК-886, WY-50295, SC-45662, SC-41661A, VI-L-357; антагонисты лейкотриена; производные пептидов, содержащие АКТГ и их аналоги; растворимые ФНО-рецепторы; антитела к ФНО; растворимые рецепторы интерлейкинов или других цитокинов; антитела к рецепторам интерлейкинов или других цитокинов, Т-клеточные белки; и кальципотриолы и их аналоги, применяемые отдельно или в комбинации.

15 **Углеводы и аминокислоты**

[0134] Композиция PN может содержать углевод или смесь углеводов. Подходящие углеводы включают, но без ограничения, простую гексозу (*например*, глюкозу, фруктозу и галактозу), маннит, сорбит или другие углеводы, известные в данной области техники. В одном из вариантов реализации композиция PN включает физиологические уровни гексозы. «Физиологические уровни гексозы» соответствуют концентрации гексозы от 2 мМ до 50 мМ. В одном из вариантов реализации композиция PN содержит 5 мМ глюкозы. В некоторых случаях желательно увеличить концентрацию гексозы, чтобы обеспечить питание клеток. Таким образом, диапазон концентрации гексозы может быть расширен приблизительно до 50 мМ, если это необходимо для обеспечения минимального количества калорий при питании.

[0135] Другие подходящие углеводы включают различные сахараиды, предназначенные для использования в медицинских целях. Примеры сахаридов включают ксилит, декстрин, глицерин, сахарозу, трегалозу, глицерин, мальтозу, лактозу и эритрит.

[0136] Композиция PN может содержать одну или более аминокислот и/или один или более олигопептидов. Подходящие аминокислоты включают, но без ограничения, аланин, аргинин, аспартат, аспарагин, цистеин, глутамат, глутамин, глицин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, серин, треонин, триптофан, тирозин, треонин, триптофан, валин и 2-аминопентаеновую кислоту. В одном из вариантов реализации аминокислота выбрана из группы, состоящей из гистидина, тирозина, фенилаланина и цистеина. Согласно другому варианту реализации указанная

композиция PN содержит одну или более аминокислот, которые, как известно, предотвращают апоптоз. Примеры таких аминокислот включают глутамин, глицин, пролин и 2-аминопентаеновую кислоту.

5 [0137] Аминокислоту можно применять в диапазоне концентраций 0,1-200 мМ, 0,1-100 пМ, 100-10 нМ, 10-10 мкМ, 0,01-200 мМ, 0,2-50 мМ или 0,5-2 мМ. В одном из вариантов реализации указанную аминокислоту применяют в концентрации 1 мМ.

Буферный агент

10 [0138] Композиция PN согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать биологический буфер для поддержания pH жидкости в физиологическом диапазоне pH 7-8. Примеры биологических буферов включают, но без ограничения, N-2-гидроксиэтилпиперазин-N¹-2-гидроксипропансульфоновую кислоту (HEPES), 3-(N-морфолино) пропансульфоновую кислоту (MOPS), 2-([2-гидрокси-1,1-бис (гидроксиметил)этил]амино) глицилэтансульфоновую кислоту (TES), 3-[N-
15 трис(гидроксиметил)метиламино]-2-гидроксиэтил] -1-пиперазинпропансульфоновую кислоту (EPPS), трис [гидролиметил] -аминоэтан (THAM) и ТРИС [гидроксиметил] метиламиноэтан (Трис).

[0139] В одном из вариантов реализации буферный агент представляет собой гистидин, имидазол, замещенные гистидиновые или имидазольные соединения,
20 сохраняющие амфотерный фрагмент имидазольного кольца, олигопептиды, содержащие гистидин или глицин (такие как glygly), или их смеси. Гистидин также способен уменьшать количество активных форм кислорода и ингибировать сжатие клеток (см., например, Simpkins *et al.*, J Trauma. 2007, 63:565-572). Гистидин или имидазол можно
25 применять в концентрации приблизительно 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ, 20 мМ, 30 мМ, 40 мМ, 50 мМ или в диапазоне концентраций приблизительно от 0,1 мМ до приблизительно 200 мМ, от 1 мМ до приблизительно 100 мМ, от 5 мМ до приблизительно 50 мМ, от 5 мМ до приблизительно 20 мМ или в любом другом диапазоне любых концентраций гистидина, перечисленных в настоящем изобретении.

[0140] В другом варианте реализации в композиции PN согласно настоящему
30 изобретению используются нормальные биологические компоненты для поддержания *in vivo* биологического pH. Короче говоря, некоторые биологические соединения, такие как лактат, способны метаболизироваться *in vivo* и действовать с другими биологическими компонентами с поддержанием биологически приемлемого pH у животного. Биологические компоненты эффективны для поддержания биологически приемлемого pH
35 даже при температурах гипотермии и практически при полном обескровливании.

Примеры нормальных биологических компонентов включают, но без ограничения, карбоновые кислоты, их соль и сложный эфир. Карбоновые кислоты имеют общую структурную формулу RCOOX, где R представляет собой алкил, алкенил или арил, разветвленный или неразветвленный, содержащий от 1 до 30 атомов углерода, которые могут быть замещены, и X представляет собой водород или натрий или другой биологически совместимый заместитель ионов, который может присоединиться в положении кислорода, или представляет собой алкил с короткой прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-4 атома углерода, *например*, --CH₃, --CH₂ CH₃.
Примеры карбоновых кислот и солей карбоновых кислот включают, но без ограничения, лактат и лактат натрия, цитрат и цитрат натрия, глюконат и глюконат натрия, пируват и пируват натрия, сукцинат и сукцинат натрия, а также ацетат и ацетат натрия.

Усилители коагуляции

[0141] Агрессивная высокообъемная реанимация, без контроля кровотечения, может усугубить кровотечение с нарушением раннего образования мягких тромбов и разбавлением факторов коагуляции. В некоторых вариантах реализации композиция PN может дополнительно содержать один или более усилителей коагуляции. Примеры факторов коагуляции включают, но без ограничения, фактор VII, тромбин, тромбоциты и транексемовую кислоту. Эти факторы могут быть природного или не природного происхождения. В некоторых вариантах реализации фактор 7 добавляют в композицию PN в концентрации 70-150 МЕ/кг, протромбиновый комплекс добавляют в композицию PN в концентрации 15-40 МЕ/кг, а фибриноген добавляют в композицию PN в концентрации 50-90 мг/кг. Также могут быть добавлены природные или синтетические тромбоциты или заменители тромбоцитов.

Антиоксиданты

[0142] В некоторых вариантах реализации композиция PN может дополнительно содержать один или более антиоксидантов. Примеры антиоксидантов включают, но без ограничения, гидросульфит натрия, сульфит натрия, пиросульфит натрия (*например*, метабисульфит натрия), ронгалит (CH₂OHSO₂Na), аскорбиновую кислоту, аскорбат натрия, эриторбиновую кислоту, эриторбат натрия, цистеин, гидрохлорид цистеина, гомоцистеин, глутатион, тиоглицерин, α-тиоглицерин, эдетат натрия, лимонную кислоту, изопропилцитрат, дихлоризоцианурат калия, тиогликолят натрия, пиросульфит натрия, 1,3-бутиленгликоль, этилендиаминтетраацетат динатрия кальция, этилендиаминтетраацетат динатрия, сульфит аминокислоты (*например*, L-лизинсульфит),

бутилгидроксианизол (ВНА), бутилгидрокситолуол (ВНТ), пропилгаллат, аскорбилпальмитат, витамин Е и его производные (*например*, dl- α -токоферол, токоферола ацетат, природный витамин Е, d- δ -токоферол, смешанный токоферол и тролокс), гваяковую смолу, нордигидрогуаниаретиновую кислоту (NDGA), стеаратные эфиры L-аскорбиновой кислоты, соевый лецитин, пальмитиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, бензотриазол и пентаэритритил-тетраakis [3-(3,5-ди-бутил-4-гидроксифенил)пропионат]2-меркаптобензимидазол. Среди них предпочтительными являются гидросульфит натрия, сульфит натрия, аскорбиновая кислота, гомоцистеин, dl- α -токоферол, токоферола ацетат, глутатион и тролокс.

10

Другие компоненты

[0143] Помимо компонентов, рассмотренных выше, композиция PN может дополнительно содержать другие добавки, которые включают, но без ограничения, антибиотики, такие как пенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, цефалоспорин, эритромицин, амоксициллин-клавуланат, ампициллин, тетрациклин, триметоприм-сульфаметоксазол, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, аминогликозид (*например*, тобрамицин и гентамицин), стрептомицин, сульфалекарственные препараты, канамицин, неомидин, наземные монобактамы; противовирусные агенты, такие как амантадина гидрохлорид, римантадин, ацикловир, фамцикловир, фоскарнет, ганцикловир натрия, идоксуридин, рибавирин, соривудин, трифлуридин, валацикловир, валганцикловир, пенцикловир, видарабин, диданозин, ставудин, зальцитабин, зидовудин, интерферон альфа и эдоксудин; противогрибковые агенты, такие как тербинафина гидрохлорид, нистатин, амфотерицин В, гризеофульвин, кетоконазол, нитрат миконазола, флуцитозин, флуконазол, итраконазол, клотримазол, бензойная кислота, салициловая кислота, вориконазол, каспофунгин и сульфид селена; витамины, аминокислоты, расширители сосудов, такие как спирты и полиспирты, поверхностно-активные вещества, антитела к вредным цитокинам, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) или интерлейкины, и медиаторы сосудистой активности и иммуномодуляторы, такие как простагландины, лейкотриены, фрагменты проопиомеланокортина и факторы, активирующие тромбоциты.

[0144] В некоторых вариантах реализации изобретения композиция PN может дополнительно содержать полезные анионы, такие как лактат или глутамат. Было обнаружено, что композиции, содержащие гипертонический лактат, эффективны для уменьшения отека головного мозга у пациентов с острым гемодинамическим расстройством. В одном из вариантов реализации композиция PN содержит от 250 до 2400 мМ молочной кислоты или лактата. Согласно другому варианту реализации указанная

35

композиция PN содержит от 250 до 2400 мМ молочной кислоты или лактата и от 2 до 10 мМ калия.

5 [0145] В некоторых других вариантах реализации композиция PN может содержать замещенные катионы. Например, композиция PN может содержать холин для замещения ионов натрия.

[0146] В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения композиция PN дополнительно содержит блокатор калийных каналов, который способен ингибировать запрограммированную гибель клеток путем предотвращения оттока калия.

10 [0147] Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN дополнительно содержит противораковые лекарственные средства и/или внутриклеточные сигнальные молекулы, такие как Camr и диацилглицерин. В других вариантах реализации настоящего изобретения композиция PN дополнительно содержит один или более органелл или компонентов органелл, таких как эндоплазматический ретикулум, рибосомы и митохондрии, полностью или частично.

15 [0148] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN может быть объединена с эритроцитами, модифицированными эритроцитами или другими клеточными компонентами крови.

[0149] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения композиция PN дополнительно содержит фрагменты проопиомеланокортина, такие как β-эндорфин и меланоцитостимулирующий гормон, энкефалины или опиаты, для модификации иммунного ответа и обеспечения анальгезии. β-эндорфин также может содержаться в конечной концентрации 0,01-100 нМ, предпочтительно 0,1-10 нМ, более предпочтительно приблизительно 1 нМ, для модулирования нейтрофильной функции в септическом состоянии (см., например, Simpkins et al., J Natl Med Assoc. 1988, 80: 199-203).

25 [0150] Согласно другим вариантам реализации указанная композиция PN дополнительно содержит один или более нейротропных агентов для лечения или профилактики психиатрического заболевания.

30 ПРИГОТОВЛЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ PN

[0151] Композиция PN может быть получена путем смешивания липофильного или гидрофобного компонента, эмульгатора, водного носителя и любых других компонентов с образованием эмульсии. Широко применяемые способы смешивания включают, но без ограничения, перемешивание, встряхивание, гомогенизацию, вибрацию, микрофлюидизацию и обработку ультразвуком.

[0152] Типовым гомогенизатором является гомогенизатор APV2000 (SPX Corporation). Эмульсии могут быть получены при заданном давлении от ~ 15000 до 20000 фунтов/кв. дюйм для наноэмульсий с размером частиц <100 нм или от ~ 22000 до 28000 фунтов/кв. дюйм для эмульсий более крупных мицелл размером ~ 300 нм. Для получения мицелл нужного размера может потребоваться несколько периодов (циклов) гомогенизации. Количество циклов гомогенизации может варьироваться в зависимости от состава и составляет, например, 6 циклов, 8 циклов, 10 циклов, 12 циклов, 15 циклов.

[0153] Подходящий анализатор частиц и/или анализаторы дзета-потенциала могут быть использованы для оценки и мониторинга размера и стабильности мицеллярных композиций. Типовые анализаторы включают Malvern Zetasizer Nano ZS, который может обеспечить как измерение размера, так и дзета-потенциала.

[0154] В одном из вариантов реализации композицию PN получают путем смешивания предварительно сформированной липидной эмульсии из описанных выше компонентов с водным носителем. Кроме того, композиция PN может переноситься в фиктивных эритроцитах. В частности, эмульсия должна быть приготовлена таким образом, чтобы липофильные газы растворялись в липофильной или гидрофобной части эмульсии, но не образовывали микропузырьки, повышающий риск эмболизации газа.

[0155] В некоторых вариантах реализации к композиции PN добавляют альбумин или альбуминовые полимеры, или альбуминовые полимеры, конъюгированные с аминокислотами или пептидами, в количестве 2-40% (масс./об.), приблизительно 2-20% (масс./об.), приблизительно 4-10% (масс./об.) или приблизительно 5% (масс./об.). Альбумин или альбуминовые полимеры, или альбуминовые полимеры, конъюгированные с аминокислотами или пептидами, добавляют к композиции PN после образования мицелл. В одном варианте реализации липофильный или гидрофобный компонент, эмульгатор, водный носитель и любые другие неальбуминовые компоненты смешивают с образованием эмульсии. Затем альбумин, альбуминовые полимеры или альбуминовые полимеры, конъюгированные с аминокислотами или пептидами, растворяют в эмульсии в нужной концентрации.

[0156] В некоторых вариантах реализации часть А или смесь части А и части В перед применением насыщаются кислородом, оксидом азота, монооксидом углерода, ксеноном, аргоном, сероводородом и другими гидрофобными газами или смесями этих газов. Эти газы могут быть использованы для доставки кислорода с целью аэробного метаболизма после начального болюса, применения начального болюса окиси углерода для защиты от СПОН, для открытия сосудов при сосудистых заболеваниях или состояниях, связанных с сужением или обструкцией сосудов, ксеноном или аргоном для

защиты от последствий травматического повреждения мозга или судорог или сероводородом для обеспечения долгосрочного сохранения ткани. Мицеллы, насыщенные оксидом азота, также могут быть использованы в качестве антигипертензивных препаратов. Часть А, часть В или смеси части А и части В можно стерилизовать путем автоклавирования.

5 [0157] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соевое масло, которое усиливает свертывание крови, заменяют маслом семян чиа, которое обладает противовоспалительным действием и уменьшает свертывание крови. В одном из вариантов реализации композицию PN с соевым маслом применяют на начальном этапе инфузии, на котором происходит кровотечение. Композиция PN с маслом семян чиа 10 используется на более поздних стадиях инфузии, когда кровотечение больше не является проблемой.

[0158] В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения глицерин в части А заменяют маннитом. Согласно другим вариантам реализации яичные 15 фосфолипиды заменяют α -фосфатидилхолином для устранения потенциального источника контаминации белков и анафилаксии (вследствие контаминации яичного фосфолипида яичным белком). Согласно другим вариантам реализации аминокислоты в части В согласно рецепту 2 заменены N-ацетильными аминокислотами. В одном из вариантов реализации композиция PN представляет собой неоксигенированную композицию PN. В 20 контексте настоящего изобретения термин «неоксигенированная композиция PN» относится к составу, который получают в атмосфере воздуха и не насыщают кислородом с помощью какого-либо устройства или способа оксигенации.

[0159] В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит липофильный или гидрофобный компонент в количестве 15-35% (масс./об.); 25 амфифильный эмульгатор в количестве 6-18% (масс./об.); полярный жидкий носитель; и один или более электролитов, при этом амфифильный эмульгатор образует липид-транспортирующие мицеллы (LM), имеющие липофильное или гидрофобное ядро, содержащее липофильный или гидрофобный компонент в полярном жидком носителе, при этом LM имеют диаметр в диапазоне 20-140 нм. В некоторых других вариантах 30 реализации настоящего изобретения композиция PN содержит LM диаметром в диапазоне 30-140 нм, 30-130 нм, 30-120 нм, 30-100 нм, 30-90 нм, 30-80 нм, 30-70 нм, 40-140 нм, 40-130 нм, 40-120 нм, 40-100 нм, 40-90 нм, 40-80 нм, 50-140 нм, 50-130 нм, 50-120 нм, 50-100 нм, 50-90 нм, 50-80 нм, 50-70 нм, 60-140 нм, 60-130 нм, 60-120 нм, 60-100 нм, 60-90 нм, 60-80 нм, 80-140 нм, 80-130 нм, 80-120 нм, 80-110 нм, 80-100 нм, 100-140 нм, 100-130 нм,

100-120 нм, 100-110 нм, 120-140 нм, 120-130 нм или 130-140 нм, измеренным с помощью электронной микроскопии.

5 **[0160]** В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения композиция PN дополнительно содержит липосомы диаметром в диапазоне 1-30 нм, 1-25 нм, 1-20 нм, 1-15 нм, 1-10 нм, 3-30 нм, 3-25 нм, 3-20 нм, 3-15 нм, 3-10 нм, 5-30 нм, 5-25 нм, 5-20 нм, 5-15 нм, 5-10 нм, 7-30 нм, 7-25 нм, 7-20 нм, 7-15 нм, 7-10 нм, 10-30 нм, 10-25 нм, 10-20 нм, 10-15 нм, 15-30 нм, 15-25 нм, 15-20 нм, 20-30 нм, 20-25 нм или 25-30 нм, измеренным с помощью электронной микроскопии.

10 **[0161]** В некоторых других вариантах реализации настоящего изобретения композиция PN содержит наночастицы (включая мицеллы и липосомы) со средним диаметром в диапазоне приблизительно 70-160 нм, 70-150 нм, 70-140 нм, 70-130 нм, 70-120 нм, 70-100 нм, 70-90 нм, 80-160 нм, 80-150 нм, 80-140 нм, 80-130 нм, 80-120 нм, 80-100 нм, 80-90 нм, 90-160 нм, 90-150 нм, 90-140 нм, 90-130 нм, 90-120 нм, 90-100 нм, 90-98 нм, 92-96 нм или 95-100 нм, измеренным с помощью динамического рассеяния света.

15 **[0162]** В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит смесь LM с диаметром в диапазоне 30-500 нм и липосом с диаметром в диапазоне 1-30 нм, измеренными с помощью электронной микроскопии.

20 **[0163]** В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит смесь LM и липосом, причем средний диаметр всех частиц составляет 5-25 нм, 5-20 нм, 5-15 нм, 5-10 нм, 10-25 нм, 10-20 нм, 10-15 нм, 15-25 нм, 15-20 нм или 20-25 нм при анализе с помощью электронной микроскопии.

25 **[0164]** В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 12% яичного лецитина и LM с диаметрами приблизительно 30-500 нм и липосомы с диаметром приблизительно 1-25 нм при анализе с помощью электронной микроскопии. В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 12% яичного лецитина и LM с диаметром приблизительно 40-100 нм и липосомы с диаметром приблизительно 7-20 нм при анализе с помощью электронной микроскопии.

30 **[0165]** В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 5-35% соевого масла и 0,5-20% яичного лецитина и LM с диаметром приблизительно 15-800 нм и липосомы с диаметрами приблизительно 1-300 нм, измеренным с помощью электронной микроскопии.

[0166] В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 5-25% соевого масла и 0,5-1,5% яичного лецитина и LM с диаметром

приблизительно 30-400 нм и липосомы с диаметром приблизительно 1-150 нм, измеренным с помощью электронной микроскопии.

5 [0167] В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 5-25% соевого масла и 0,5-1,5% яичного лецитина и LM с диаметром приблизительно 30-400 нм и липосомы с диаметром приблизительно 1-150 нм, измеренным с помощью электронной микроскопии.

10 [0168] В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит приблизительно 12% яичного лецитина и LM с диаметром приблизительно 40-100 нм и липосомы с диаметром приблизительно 7-20 нм, при анализе с помощью электронной микроскопии.

[0169] В некоторых вариантах реализации композиции PN, описанные выше, дополнительно содержат глицерин в количестве 1-10%, 1-8%, 1-5%, 1-3%, 1-2%, 5-10%, 2-8%, 2-5%, 2-3%, 3-10%, 3-8%, 3-5%, 5-10%, 5-8% или 8-10% (масс./об.).

15 [0170] Согласно некоторым вариантам реализации описанная выше композиция PN дополнительно содержит NaCl в конечной концентрации 50-200 мМ, 50-150 мМ или 50-100 мМ.

[0171] В некоторых вариантах реализации композицию PN готовят в атмосферном воздухе без обогащения кислородом, монооксидом углерода, оксидом азота или ксеноном.

20 [0172] В некоторых вариантах реализации композиция PN может быть насыщена липофильным газом перед клиническим применением. Примеры таких газов включают, но без ограничения, кислород, ксенон, аргон, окись азота, окись углерода, сероводород. Газы присутствуют в количествах, достаточных для регуляции сосудистой функции и клеточной эмболии. В контексте настоящего изобретения термин «композиция PN, насыщенная липофильным газом» относится к композиции PN, которая подвергалась процессу увеличения содержания такого липофильного газа в композиции PN. Композиция PN может быть насыщена липофильным газом путем барботирования липофильного газа через композицию PN в течение необходимого периода времени или путем перемешивания композиции PN в присутствии липофильного газа под давлением.

30 [0173] Согласно одному из вариантов реализации композицию PN оксигенируют путем барботирования чистого кислорода или газа с содержанием кислорода в диапазоне от 21% до 100% (об./об.), предпочтительно от 40% до 100% (об./об.), более предпочтительно от 60% до 100% (об./об.) и наиболее предпочтительно от 80% до 100% (об./об.), через смесь в течение 30 секунд или более, предпочтительно 1-15 минут, более
35 предпочтительно 1-5 минут. Также кислород может быть добавлен под давлением с

последующим снижением давления до одной атмосферы. В одном из вариантов реализации композицию PN окисляют непосредственно перед применением. Композиция PN может быть оксигенирована с использованием переносных кислородных баллонов или переносных концентраторов кислорода, таких как переносной концентратор кислорода с пульсовым потоком Evergo производства компании Philips Healthcare, Андовер, штат Массачусетс.

[0174] Другой способ может заключаться в уравнивании эмульсии в атмосфере, заполненной добавляемым газом. В большинстве случаев необходим отвод для удаления пузырьков, которые могут превратиться в газовые эмболы. Время уравнивания композиции PN определенного состава может быть определено экспериментально.

[0175] В некоторых вариантах реализации композиция PN содержит оксигенированную липидную эмульсию. В контексте настоящего изобретения термин «оксигенированная липидная эмульсия» или «оксигенированная композиция PN» относится к определенному типу газообразной липидной эмульсии или газообразной жидкости, которая вынужденно абсорбирует кислород таким образом, что общая концентрация кислорода, содержащегося в ней, больше, чем концентрация, присутствующая в той же жидкости в условиях атмосферного равновесия.

ПРИМЕРЫ

[0176] Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание реализации способа согласно настоящему изобретения, и не ограничивают объем настоящего изобретения. Для обеспечения точности в отношении используемых показателей (например, количества, температуры и т. д.) предприняты все необходимые меры, но при этом следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, все части соответствуют массовым частям, молекулярная масса соответствует средневесовой молекулярной массе, температура выражается в градусах Цельсия, а давление равно или близко к атмосферному.

[0177] Пример 1: Приготовление композиции фосфолипидных наночастиц (PN)

Приготовление части А

соевое масло 10%-20% = 10-20 г

фосфолипиды яичного желтка от 0,6% до 12% = от 0,6 до 12 г

добавляют воду до конечного объема 100 мл

добавляют гидроксид натрия до тех пор, пока рН не станет равен 8,0
обрабатывают ультразвуком для получения фосфолипидных наночастиц

Приготовления части В

NaCl 0,6 г

5 Na (L) лактат 0,385 г

Гистидин 0,155 г

10 **[0178]** Часть А можно использовать отдельно или смешивать с частью В в течение 24 часов после использования или получать предварительную смесь. Любая или обе части также могут быть лиофилизированы, при этом во время использования можно добавлять воду. В некоторых вариантах реализации глицерин добавляли к готовому продукту в конечной концентрации 1,13% (масс./об.) или 2,25 (масс./об.).

[0179] Пример 2: Лечение СПОН у пациентки А с использованием композиции PN

15 **[0180]** СПОН был обнаружен у пациентки А, женщины в возрасте 39 лет, после неудачной трансплантации сердца. Даже после использования устройств для поддержки работы желудочков у пациента произошла остановка сердца. Наблюдалась недостаточность нескольких органов. Отказ легких обнаруживался по потребности в кислороде на уровне 100% аппарата ИВЛ, обеспечивающего достижение совместимого с жизнью уровня оксигенации. Отказ сердца обнаруживался по началу остановки сердца и 20 необходимости введения эпинефрина непосредственно в сердце для восстановления спонтанных сокращений. Для борьбы с остановкой сердца вскрыли грудную клетку пациента. На фоне почечной недостаточности у пациента отсутствовало мочеотделение. Несмотря на то, что пациентка получала высокие дозы препарата Левофед и болюсы жидкости, среднее артериальное давление (САД) составляло всего 43 мм рт. ст. Функция 25 легких пациента была серьезно нарушена, при этом соотношение P/F составляло всего 132. Чем ниже P/F и артериальное давление, тем ниже выживаемость пациента.

30 **[0181]** Пациентка в течение 30 минут получал 500 мл композиции PN согласно настоящему изобретению. Никаких других вмешательств не выполнялось. Это привело к улучшению функции легких, о чем свидетельствует увеличение САД с 43 мм рт. ст. до 69 мм рт. ст. Соотношение P/F увеличилось со 132 до 235.

[0182] Пример 3: Лечение СПОН у пациентки В с использованием композиции PN

35 **[0183]** У пациентки В, женщины в возрасте 69 лет, наблюдалось инфицирование ноги на фоне развития септического шока, который привел к СПОН. Легкие потребовали поддержку с использованием аппарата ИВЛ. Поддержку почек выполняли с

использованием диализа. После остановки сердца у пациентки наблюдалась сердечная недостаточность. Значение САР пациентки составляло только 39 мм рт. ст., несмотря на то, что она получала болюсы альбумина и физиологического раствора и чрезвычайно высокие дозы вазопрессоров, в качестве которых использовались Левофед в дозе 100 мкг/мин, вазопрессин в дозе 0,1 Ед./мин и эпинефрин в дозе 30 мкг/мин. Несмотря на то, что пациентка была подключена к аппарату ИВЛ, соотношение P/F составляло всего 131.

[0184] Пациентка в течение 30 минут получала 500 мл композиции PN согласно настоящему изобретению. Без дополнительного вмешательства значение САР увеличилось с 39 до 59 мм рт. ст., а отношение P/F с 131 до 240.

[0185] Пример 4: Лечение СПОН у пациентки С с использованием композиции PN

[0186] Пациентка С, женщина в возрасте 65 лет, поступила в отделение неотложной помощи с тампонадой сердца из-за накопления крови в полости перикарда. Это привело к серьезному ограничению расширению сердца, поэтому сердце не обеспечивало достаточный кровоток к остальной части тела. Тампонада сердца привела к двум эпизодам остановки сердца и потребовала дренирования крови из полости перикарда иглой. Эти явления привели к СПОН. После неэффективного применения болюсов жидкости и кислорода с маской для улучшения артериального давления и оксигенации, соответственно, пациента подключили к аппарату ИВЛ и начали применять вазопрессоры. Отказ легких наблюдался при низком соотношении P/F. Почечная недостаточность обнаруживалась на фоне повышенного уровня креатинина. На нарушение функции печени указывало увеличение соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). На недостаточную перфузию органов указывал повышенный уровень лактата. Пациентка получала вазопрессоры, а именно Левофед в дозе 32 мкг/мин и вазопрессин в дозе 0,04 ед./мин.

[0187] Пациентка получала 765 мл композиции PN согласно настоящему изобретению в течение 120 минут. После применения композиции PN значение САД увеличилось с 68 мм рт. ст. до 86 мм рт. ст. Соотношение P/F увеличилось с 63 до 116. Дозу Левофеда снизили с 32 мкг/мин до 10 мкг/мин. В таблице 1 показано улучшение лабораторных показателей крови через 24 часа после инфузии PN. Снижение уровня креатинина соответствовало улучшению функции почек. АСТ - аспартаттрансаминаза, АЛТ - аланинаминотрансфераза. Оба фермента обнаруживаются в ткани печени. Чем выше соотношение АСТ/АЛТ, тем сильнее поражение печени. Нормальное соотношение АСТ/АЛТ составляет менее 1,0. Снижение этого соотношения после применения композиции PN является показателем, характеризующим улучшение функции печени.

Уровень лактата является показателем общей перфузии тканей в организме. Чем выше уровень лактата, тем хуже прогноз. Снижение уровня лактата после инфузии композиции PN является показателем улучшения общей перфузии ткани. Уровень триглицеридов указывает на количество липидов в крови. После инфузии композиции PN уровень триглицерида повысился с 109 до 736 мг/дл на следующий день после инфузии. Уровень триглицеридов является показателем изменения уровня PN с течением времени в кровотоке. Нежелательных эффектов повышения уровня триглицеридов не наблюдалось. Через двадцать четыре часа после повышения уровень триглицеридов снизился до 244 мг/дл.

10 **[0188] Таблица 1.** Функция легких (соотношение P/F), функция почек (уровень креатинина), нарушение функции печени (АСТ/АЛТ), перфузия органов (уровень лактата) и уровень триглицеридов после инфузии PN.

	Креатинин, мг/дл	АСТ/АЛТ	Лактат, ммоль/л	Триглицерид, мг/дл
Перед инфузией PN (день 1)	4,2	3,76	6,9	109
После инфузии 765 мл PN (день 2)	3,5	1,64	3,5	736

15 **[0189]** Помимо инфузии композиции PN в период получения этих результатов, никаких вмешательств не проводилось. Полученные результаты измерений показали, что после инфузии композиции PN наблюдалось улучшение функции сердечно-сосудистой, легочной, почечной и печеночной систем. Кроме того, наблюдалось улучшение общего кровотока через ткани.

20 **[0190] Пример 5: Лечение СПОН у пациента D с использованием композиции PN**

25 **[0191]** Пациентом D был мужчиной в возрасте 65 лет с диагнозом COVID-19, подтвержденным результатами тестирования. У пациента наблюдалось снижение среднего артериального давления (САД), которое не восстанавливалось при использовании жидкостей. Для повышения кровяного давления до уровня выживаемости потребовались вазопрессоры. Пациент отвечал критериям в отношении септического шока при отсутствии увеличения САД после инфузии жидкостей. Артериальное давление пациента составляло 68 мм рт. ст., несмотря на то, что он получал сосудосуживающий препарат Левофед со скоростью 11 мкг/мин. Состояние легких пациента серьезно ухудшилось, и пациент был подключен к аппарату ИВЛ. Несмотря на максимальную
30 поддержку с использованием аппарата ИВЛ, пульмональный статус продолжал ухудшаться, поэтому соотношение P/F составляло всего 56. Пациент внутривенно

получил 200 мл композиции PN в течение 2,4 часов. Это привело к повышению САД с 68 мм рт. ст. до 78 мм рт. ст. Соотношение P/F увеличилось с 56 до 199.

5 [0192] Семь дней спустя, пока пациент был подключен к аппарату ИВЛ и получал препарат Левофед в дозе 5 мкг/мин и вазопрессин в дозе 0,04 единиц/мин, соотношение P/F у пациента снизилось до 62. Пациенту вводили 200 мл композиции PN в течение 2,5 часов. Это привело к увеличению артериального давления с 67 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. и соотношения P/F с 62 до 191.

10 [0193] Шесть дней спустя пациентка все еще была подключена к аппарату ИВЛ и получала Левофед в дозе 5 мкг/мин с вазопрессином в дозе 0,04 ед./мин. Соотношение P/F снизилось до 81. Пациенту вводили 400 мл композиции PN в течение 10 минут. В результате соотношение P/F увеличилось с 81 до 145. Артериальное давление повысилось, поэтому применение сосудосуживающих препаратов у пациентки могло быть прекращено. После применения вазопрессоров значение САД составляло 107 мм рт. ст.

15 [0194] **Пример 6: Лечение СПОН у пациента Е с использованием композиции PN**

[0195] Пациент Е был мужчиной в возрасте 62 лет, у которого был диагностирован COVID-19 по клиническим критериям. Пациент сообщил о симптомах до получения результатов тестов для диагностики COVID-19. У пациента имелся септический шок. 20 Кроме того, наблюдалась мультифокальная пневмония и положительные результаты для гемокультуры на грамположительные кокки. По причине артериальной гипотензии пациент получал высокие дозы сосудосуживающих препаратов, которые включали Левофед, вазопрессин и фенилэфрин. Несмотря на принятые меры, у пациента началась асистолическая остановка сердца. Был выполнен расширенный протокол поддержания 25 жизнедеятельности. При этом пациент не отвечал на лечение. Пациент получил 1000 мл композиции PN. После этого артериальное давление увеличилось до 67 мм рт. ст., поэтому стало возможным прекращение применения сосудосуживающих препаратов. Потребность пациента в кислороде снизилась со 100% до 55% вдыхаемого кислорода.

30 [0196] **Пример 7: Лечение СПОН у пациентки F с использованием композиции PN**

[0197] Пациентка F №5 была женщиной в возрасте 58 лет с диагнозом COVID-19 и септическим шоком. У пациентки имелась тяжелая пневмония. Пациентка была 35 подключена к аппарату ИВЛ. Несмотря на то, что пациентка получала высокие дозы сосудосуживающих препаратов, началась асистолическая остановка сердца. При лечении

по расширенному протоколу поддержания жизнедеятельности ответа на лечение не обнаружено. Артериальное давление оставалось нулевым до начала применения 1000 мл композиции PN. После инфузии артериальное давление пациентки возросло в среднем до 69 мм рт. ст. Перед началом применения композиции PN насыщенность кислородом составляла 55%, несмотря на то, что пациентка получала фракцию вдыхаемого кислорода на уровне 100%. После инфузии композиции PN потребность в кислороде снизилась до 55%.

[0198] Пример 8: Содержание оксида азота в водной фазе композиции PN

[0199] Пятьсот микролитров PN (содержащих 20% соевого масла, 1,2% яичного лецитина, 2,25% глицерина со средним размером частиц 400 нм методом динамического рассеяния света) помещали во флакон вместимостью 15 мл, а оксид азота в количестве 100 ppm в гелии барботировали в PN в течение двух минут. Подобный метод использовали для добавления оксида азота в деионизированную воду. Для количественного определения оксида азота, добавляемого в пробы жидкости, использовали квадрупольный масс-спектрометр с непрерывным отбором проб. При необходимости температуру воды с добавлением раствора пеногасителя в продувочном сосуде поддерживали на уровне 37 °C. Для определения уровня загруженного оксида азота в PN и воде в продувочный сосуд аппарата вводили 100 мкл пробы жидкости. Образец газа быстро высвобождался из жидкости и направлялся в виде болуса из продувочного сосуда к масс-спектрометру. Сигналы, полученные при контакте пробы газа с детектором, интегрировали с использованием Peakfit (Systat Software Inc., Чикаго, штат Иллинойс, США) и сравнивали с уровнями насыщения, полученными для деионизированной воды. В каждой группе было проведено по десять измерений. Объем поглощенного оксида азота определяли по площади под кривой зависимости. Средние значения и стандартные отклонения составили $3,19 \times 10^{-3} \pm 0,19 \times 10^{-3}$ и $2,12 \times 10^{-3} \pm 0,17 \times 10^{-3}$ моль на литр для PN и воды, соответственно, что свидетельствует о том, что растворимость NO в 20% PN в 1,5 раза превышает растворимость в воде. Высвобождение оксида азота из PN было быстрее приблизительно на 2 секунды высвобождения из воды.

[0200] Полученные данные представлены ниже в **таблице 2**.

[0201] Таблица 2. Содержание оксида азота в H₂O и композиции PN

	<u>Оксид азота в деионизированной воде (10^{-3} моль/л)</u>	<u>Оксид азота в 20% композиции PN (10^{-3} моль/л)</u>
	2,67	2,55
	1,38	2,73
35	2,74	2,88
	2,28	2,83

	1,88	3,85
	2,58	3,44
	1,73	2,75
	1,34	4,33
5	1,69	3,75
	<u>2,87</u>	<u>2,76</u>
<hr/>		
	(среднее значение +/- CO)*	2,12 ± 0,184
		<u>3,19 ± 0,193</u>

10 * Двусторонние непарные t-критерии Стьюдента показали значимую разницу при $p = 0,0008$.

15 **[0202]** Как показано на **фиг. 1**, по сравнению с водой (панель А) PN поглощали больше оксида азота (панель В). В репрезентативном эксперименте, как показано на **фиг. 1**, площадь под кривой коррелирует с количеством поглощенного оксида азота, а скорость высвобождения оксида азота соответствует скорости высвобождения из воды. Быстрое высвобождение позволяет при использовании PN сдвинуть баланс оксида азота от баланса без выживаемости к балансу с выживаемостью.

20 **[0203]** Термины и описания, используемые в данном документе, изложены исключительно в иллюстративных целях и не накладывают какие-либо ограничения. Специалистам в данной области техники является понятным, что возможны многие варианты в сущности и объеме изобретения, как указано в следующих пунктах формулы изобретения, и их эквивалентах, в которых все термины следует понимать в самом широком возможном смысле, если не указано иное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества

5 композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);

амфифильный эмульгатор в количестве 0,1%-60% (масс./об.);

полярный жидкий носитель; и

один или более электролитов,

10 при этом композиция PN содержит липосомы и/или мицеллы диаметром 1-800 нм.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что липофильный или гидрофобный компонент выбран из группы, состоящей из соевого масла, масло семян чиа и масла водорослей.

15 3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что амфифильный эмульгатор выбран из группы, состоящей из фосфолипидов и α -фосфатидилхолина.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что амфифильный эмульгатор выбран из группы, состоящей из лецитина яичного желтка и соевого лецитина.

20 5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что полярный жидкий носитель выбран из группы, состоящей из воды, раствора на водной основе и неводной полярной жидкости.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что неводная полярная жидкость выбрана из группы, состоящей из диметилсульфоксида, полиэтиленгликоля и полярных силиконовых жидких диэлектриков.

25 7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что электролиты выбраны из группы, состоящей из одного или более хлорида натрия, гидрокарбоната натрия, цитрата натрия, лактата натрия, сульфата натрия, дигидрофосфата натрия, моногидрофосфата натрия, ацетата натрия, глицерофосфата натрия, карбоната натрия, натриевой соли аминокислоты, пропионата натрия, гидроксипропионата натрия, глюконата натрия, хлорида калия, ацетата калия, глюконата калия, гидрокарбоната калия, глицерофосфата калия, сульфата калия, лактата калия, иодида калия, дигидрофосфата калия, гидрофосфата
30 дикалия, цитрата калия, калиевой соли аминокислоты, пропионата калия, гидроксипропионата калия, хлорида кальция, глюконата кальция, лактата кальция, глицерофосфата кальция, пантотената кальция, ацетата кальция, хлорида магния, сульфата магния, глицерофосфата магния, ацетата магния, лактата магния, магниевой
35 соли аминокислоты, хлорида аммония, сульфата цинка, хлорида цинка, глюконата цинка,

лактата цинка, ацетата цинка, сульфата железа, хлорида железа, глюконата железа, сульфата меди и сульфата марганца.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанную композицию PN вводят внутривенно, внутриартериально, внутрикостно или внутрисердечно.

5 9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанная композиция PN представляет собой оксигенированную композицию PN с содержанием кислорода 1-50000 мл O₂/100 мл композиции PN.

10 10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанная композиция PN имеет отношение эмульгатор : липофильный или гидрофобный компонент (масс./масс.) от приблизительно 1:200 до приблизительно 1:1,7.

15 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанная композиция PN содержит мицеллы и липосомы, причем указанные мицеллы в указанной композиции PN имеют диаметр в диапазоне 30-200 нм, измеренный методом электронной микроскопии, а липосомы в указанной композиции PN имеют диаметр в диапазоне 1-25 нм, измеренный методом электронной микроскопии.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что указанная композиция PN имеет концентрацию ионов магния в субфизиологическом диапазоне.

20 13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанная композиция PN дополнительно содержит один или более компонентов, выбранных из группы, состоящей из кристаллоидного агента, онкотического агента, противовоспалительного агента, иммуномодулирующего агента и липофильного газа.

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что указанная композиция PN дополнительно содержит глицерин.

25 15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СПОН, вызванную сепсисом на фоне вирусной инфекции.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СПОН, вызванную сепсисом на фоне вируса COVID 19.

17. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СПОН, вызванную сепсисом на фоне бактериальной инфекции.

30 18. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СПОН, вызванную сепсисом на фоне грибковой инфекции.

19. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный субъект имеет СПОН, вызванную сепсисом на фоне паразитарной инфекции.

35 20. Способ по любому из пп. 1-19 для лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), вызванной сепсисом у субъекта, включающий:

увеличение насыщения кислородом путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

- 5 липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);
 амфифильный эмульгатор в количестве 0,6%-60% (масс./об.);
 полярный жидкий носитель; и
 один или более электролитов,

10 при этом мицеллы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 30-200 нм, измеренный методом электронной микроскопии, а композиция PN содержит липосомы, имеющие диаметр 1-25 нм.

21. Способ по любому из пп. 1-20 для лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), вызванной сепсисом у субъекта, включающий:

 снижение гипоксии путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

- 15 липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);
 амфифильный эмульгатор в количестве 0,6%-60% (масс./об.);
 полярный жидкий носитель; и
 один или более электролитов,

20 при этом мицеллы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 30-200 нм, измеренный методом электронной микроскопии, а композиция PN содержит липосомы, имеющие диаметр 1-25 нм.

22. Способ по любому из пп. 1-21 для лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, включающий:

25 увеличение насыщения кислородом путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

- 30 липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);
 амфифильный эмульгатор в количестве 0,6%-60% (масс./об.);
 полярный жидкий носитель; и
 один или более электролитов,

 при этом мицеллы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 30-200 нм, измеренный методом электронной микроскопии, а композиция PN содержит липосомы, имеющие диаметр 1-25 нм.

35 23. Способ по любому из пп. 1-22 для лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, включающий:

снижение гипоксии путем введения субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

- липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);
- амфифильный эмульгатор в количестве 0,6%-60% (масс./об.);
- полярный жидкий носитель; и
- один или более электролитов,

при этом мицеллы в композиции PN имеют диаметр в диапазоне 30-200 нм, измеренный методом электронной микроскопии, а композиция PN содержит липосомы, имеющие диаметр 1-25 нм.

5

10

24. Способ лечения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у субъекта, где указанный субъект имеет СПОН, вызванную тяжелым заболеванием, включающий:

введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества композиции фосфолипидных наночастиц (PN), содержащей:

15

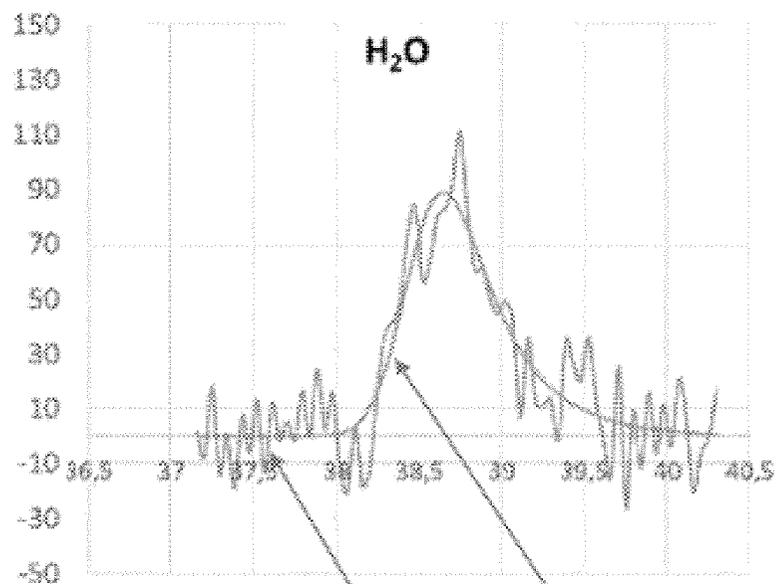
липофильный или гидрофобный компонент в количестве 0-35% (масс./об.);

амфифильный эмульгатор в количестве 0,1%-60% (масс./об.);

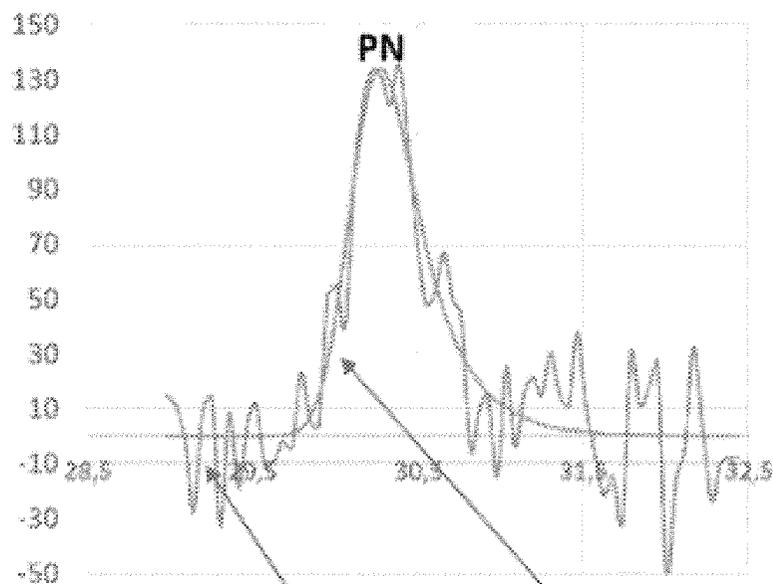
полярный жидкий носитель;

при этом композиция PN содержит липосомы и/или мицеллы диаметром 1-800 нм.

20

A

___ Регистрируемый сигнал ___ Анализ сигнала

B

___ Регистрируемый сигнал ___ Анализ сигнала

ФИГ. 1