

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293247** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.04.28**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.05.18**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 31/192* (2006.01)  
*A61K 47/24* (2006.01)  
*A61K 47/28* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/44* (2017.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)

---

**(54) ЛИПИДНО-ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **63/026,306**

(32) **2020.05.18**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2021/054231**

(87) **WO 2021/234548 2021.11.25**

(71) Заявитель:  
**МАКС БАЙОЛОДЖИ КО. ЛТД. (КН)**

(72) Изобретатель:  
**Шах Сунил (GB), Нгу Шон (КН)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(57) Композиция, содержащая множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида, анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нм. Способ получения множества частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида, анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нм, способ включает гомогенизацию биоактивного агента с полимером для получения гомогенизированного раствора и введение липида и стерола в гомогенизированный раствор.



**A1**

**202293247**

**202293247**

**A1**

## ЛИПИДНО-ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### Уровень техники

5 Доставка биологически активных средств с низкой растворимостью в водной среде представляла собой проблему для доставки лекарственных средств. Подход к адресной доставке нерастворимых биологически активных средств заключался в применении липосом и/или мицеллярных наночастиц в качестве систем-носителей. Однако проблемы со стабильностью, разложением и биодоступностью препятствуют широкому внедрению таких систем доставки. Соответственно, для эффективной доставки биологически активных средств требуются новые составы систем доставки наночастиц.

### Сущность изобретения

В одном аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, которая содержит множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство. Частицы липидно-полимерного композита могут содержать блок-сополимер, липид (например, нейтральный липид, катионный липид или анионный липид) и стерол. Множество частиц липид-полимерного композита может иметь средний размер частиц от приблизительно 10 нм до приблизительно 1000 нм (например, от приблизительно 10 нм до приблизительно 500 нм, от приблизительно 10 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 500 нм до приблизительно 1000 нм).

В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, иммуноген (например, компонент вакцины), никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропופол, гризеофульвин или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления эфирное масло включает масло чайного дерева, масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, 35 масло дягиля, масло лабданума, петигренивое масло померанца, петигренивое масло

апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика, масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигреневое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, 5 масло сосны обыкновенной, масло розмарина, масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод можжевельника, масло Melissa, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна, масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло Melissa, масло белой пихты, 10 масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления концентрация эфирного масла составляет от 0,01% до 95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит множество эфирных масел. 15 В некоторых вариантах осуществления множество эфирных масел включает от 2 до 10 эфирных масел. В некоторых вариантах осуществления концентрация множества эфирных масел составляет от 0,01% до 95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде состава для глазных 20 капель.

В некоторых вариантах осуществления блок-сополимер представляет собой полуксамер (например, полуксамер 407).

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение полуксамера и биологически активного средства составляет от приблизительно 2 до приблизительно 15.

25 В некоторых вариантах осуществления липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и головную группу, имеющую нейтральную, катионную или анионную головную группу. В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтанолламин или фосфатидилинозитол.

30 В некоторых вариантах осуществления концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

В некоторых вариантах осуществления стерол представляет собой фитостерол, синтетический стерол, холестерин или аналог холестерина.

35 В некоторых вариантах осуществления концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к иммуногенной композиции, содержащей композицию, описанную в данном документе.

5 В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения биологически активного средства субъекту путем введения субъекту композиции в соответствии с любым из вышеуказанных вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство включает каннабиноид, а доза составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг.

10 В некоторых вариантах осуществления способы введения осуществляются местно, перорально, с помощью инъекции, сублингвально, трансбуккально, ректально, вагинально, в виде введения в глаза, в виде введения в уши, назально, с помощью ингаляции, посредством распыления или трансдермально.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения  
15 композиции по любому из вышеуказанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления получение композиции по любому из вышеуказанных вариантов осуществления включает многостадийный процесс. В некоторых вариантах осуществления многостадийный процесс включает первую стадию, включающую гомогенизацию биологически активного средства с полимером любого из вышеуказанных вариантов  
20 осуществления с получением гомогенизированного раствора, и вторую стадию, включающую введение (например, введение погружением) липида и стерола любого из вышеуказанных вариантов осуществления в гомогенизированный раствор первой стадии.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома сухого глаза, воспаления, боли в глазах, конъюнктивита, темных кругов под глазами,  
25 покраснения глаз, бактериальной инфекции глаз, грибковой инфекции глаз, вирусной инфекции глаз, дефицита питательных веществ, дегенерации желтого пятна, глаукомы или повышенного внутриглазного давления, включающий введение в глаза субъекта композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующего биологически активное средство, при этом частицы липидно-  
30 полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания  
35 или состояния, выбранного из воспаления, боли, бактериальной инфекции, грибковой

инфекции, протозойной инфекции, тревожности, возбуждения, стресса, усталости, бессонницы, умственного истощения, потери памяти, отторжения органов, экземы, акне и кожной инфекции, при этом способ включает введение субъекту композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида, анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, иммуноген (например, компонент вакцины), никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропифол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления блок-сополимер представляет собой полоксамер. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение полоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.

В некоторых вариантах осуществления липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу. В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол. В некоторых вариантах осуществления концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%. В некоторых вариантах осуществления стерол представляет собой фитостерол, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина. В некоторых вариантах осуществления концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу применения в рекреационных целях, включающему введение субъекту композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-

сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанного аспекта биологически активное средство представляет собой рекреационное средство. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, иммуноген (например, компонент вакцины), никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропופол, гризеофульвин или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления блок-сополимер представляет собой полоксамер.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов эфирное масло включает масло чайного дерева, масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, масло дягиля, масло ладанума, петигрениевое масло померанца, петигрениевое масло апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика, масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигрениевое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, масло сосны обыкновенной, масло розмарина, масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод можжевельника, масло мелиссы, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна, масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло мелиссы, масло белой пихты, масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления концентрация эфирного масла составляет от 0,01% до 95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит множество эфирных масел. В некоторых вариантах осуществления множество эфирных масел включает от 2 до 10 эфирных масел. В некоторых вариантах осуществления множество эфирных масел составляет от 0,01% до

95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%). В некоторых вариантах осуществления способ включает композицию в виде состава для глазных капель.

В некоторых вариантах осуществления массовое отношение полоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15. В некоторых вариантах осуществления липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу. В некоторых вариантах осуществления липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол. В некоторых вариантах осуществления концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%. В некоторых вариантах осуществления стерол представляет собой фитостерол, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина. В некоторых вариантах осуществления концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

## **Определения**

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов. Термины, определенные в данном документе, имеют значения, как обычно понимаются специалистом в областях, имеющих отношение к настоящему изобретению. Термины, предназначенные для обозначения единственного объекта, включают общий класс, конкретный пример которого может быть использован для иллюстрации. Терминология, используемая в данном документе, используется для описания конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, но их использование не ограничивает настоящее изобретение, за исключением случаев, изложенных в формуле настоящего изобретения.

Как используется в данном документе, любые значения, представленные в диапазоне значений, включают как верхнюю, так и нижнюю границы, а также любые значения, содержащиеся в пределах верхней и нижней границ.

Используемый в данном документе термин «приблизительно» относится к  $\pm 10\%$  от указанного значения.

Термин «вводить» означает введение состава по настоящему изобретению в организм пациента, нуждающегося в этом, для лечения заболевания или состояния.

Термин «биологически активное средство», используемый в данном документе, относится к любому синтетическому или встречающемуся в природе соединению (в

свободной форме, в форме соли, сольватированной или гидратированной форме), имеющему требуемый биологический или физиологический эффект, такому как белок, лекарственное средство, антиген, питательное вещество, косметическое средство, отдушка, вкусовая добавка, диагностическое средство, фармацевтическое средство, витамин или диетическое средство, и они будут составлены при уровне, достаточном для обеспечения концентрации *in vivo* на функциональном уровне (включая локальные концентрации для композиций для местного применения). При некоторых обстоятельствах один или несколько компонентов липидной матрицы i) (например, компоненты (a), (b), (c) и/или (d)) также могут быть представлять собой активное средство, хотя предпочтительно, чтобы 5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
необязательное биологически активное средство (iii) не должно представлять собой одно из этих компонентов (например, не должно представлять собой компонент липидной матрицы). Наиболее предпочтительными активными средствами являются фармацевтические средства (например, API), включая лекарственные средства, вакцины и диагностические средства.

Используемый в данном документе термин «блок-сополимер» относится к линейному полимеру, имеющему участки или блоки вдоль основной цепи, которые характеризуются аналогичной гидрофильностью, гидрофобностью или химическим составом.

Термин «диблок-сополимер» означает блок-сополимер, состоящий из двух блоков.

Термин «триблок-сополимер» означает блок-сополимер, состоящий из трех блоков.

Термин «мультиблок-сополимер» означает блок-сополимер, содержащий множество блоков.

Используемый в данном документе термин «инкапсулировать», «инкапсулированный» или «инкапсулирование» относится к включению фрагмента (например, биологически активного средства, как определено в данном документе) в замкнутую структуру полимерной сборки, например, мицеллу. Инкапсулированное биологически активное средство (например, инкапсулированный каннабиноид) заключено в структуру сборки полимера, например, такой инкапсулированный фрагмент расположен в гидрофобной внутренней части собранной структуры полимера (например, просвет мицеллы).

Термин «анионная головная группа», используемый в данном документе, относится к липидной головной группе, которая несет суммарный отрицательный заряд при физиологическом pH.

Термин «катионная головная группа», используемый в данном документе, относится к липидной головной группе, которая несет суммарный положительный заряд при

физиологическом рН.

Термин «нейтральная головная группа», используемый в данном документе, относится к липидной головной группе, которая существует в незаряженной форме при физиологическом рН.

5           Используемый в данном документе термин «липидная наночастица» или «LNP» представляет собой везикулу, которая содержит липидный слой, инкапсулирующий по сути твердый липидный кор; липидный кор может содержать фармацевтически активную молекулу. LNP обычно содержат катионный липид, некаатионный липид и липид, который предупреждает агрегацию частицы (например, конъюгат PEG-липид).

10           Используемый в данном документе термин «частица липидно-полимерного композита» относится к комплексу молекул, удерживаемых вместе нековалентными связями, такими как водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса, электростатические взаимодействия, гидрофобный эффект и взаимодействия Pi-Pi. Частицы липидно-полимерного композита могут включать большие комплексы молекул, которые образуют,  
15           например, сфероподобные структуры. Частицы липидно-полимерного композита включают, например, липидные наночастицы и мицеллы.

Используемый в данном документе термин «мицелла», «мицеллярный» или его варианты относятся к полимерной сборке, состоящей из гидрофильной оболочки (или короны) и гидрофобной и/или ионной внутренней части. Кроме того, термин «мицелла»  
20           может относиться к любой сборке полиионного комплекса, состоящей из мультиблочного сополимера, обладающего суммарным положительным зарядом, и подходящего отрицательно заряженного полинуклеотида.

Термин «наночастица», используемый в данном документе, относится к частице на основе полимера, имеющей диаметр в диапазоне нанометров (например, 1-1000 нм).

25           Термин «нутрицевтическое средство» относится к любому веществу, которое представляет собой продукт питания или его часть и/или дает дополнительные преимущества для здоровья в дополнение к основной питательной ценности, содержащейся в продуктах питания. Например, нутрицевтики могут содержать компоненты из пищевых источников. Иллюстративные нутрицевтики включают без ограничения антиоксиданты,  
30           пищевые добавки, обогащенные молочные продукты, растительные экстракты, витамины, минералы и лекарственные растения.

Термин «множество», используемый в данном документе, означает более одного, например, по меньшей мере, 2, 20, 50, 100, 1000, 10000, 100000, 1000000, 10000000 или даже больше.

35           Используемые в данном документе термины «рекреационное средство» или

«рекреационное вещество» или их варианты относятся к соединениям, применимым для обеспечения расслабляющей, приятной и развлекательной активности субъекту.

Термин «субъект», используемый в данном документе, может представлять собой человека, отличного от человека примата или другого млекопитающего, такого как без  
5 ограничения собака, кошка, лошадь, корова, свинья, индейка, коза, рыба, обезьяна, курица, крыса, мышь и овца.

Используемый в данном документе термин «стерол» включает без ограничения все стеролы, например:  
ситостерол, кампестерол, стигмастерол, брассикастерол (включая дигидробрассикастерол),  
10 десмостерол, халиностерол, пориферастерол, клионастерол, эргостерол, копростерол, кодистерол, изофукостерол, фукостерол, клеростерол, нервистерол, латостерол, стелластерол, спинастерол, хондриластерол, пепостерол, авеноластерол, изокостерол, феокостерол, поллинастастерол, холестерин и все их природные или синтезированные формы и производные, включая изомеры. Следует понимать, что модификации стеролов,  
15 т.е. включение боковых цепей, также входят в объем настоящего изобретения.

Термин «терапевтическое средство» относится к любому веществу, обладающему терапевтическими свойствами, которое оказывает требуемый, обычно полезный, эффект. Например, терапевтические средства могут лечить, облегчать и/или предупреждать заболевание. Такие средства могут быть синтетическими или природными, непептидными,  
20 белками или пептидами, олигонуклеотидами или нуклеотидами, полисахаридами или сахарами.

«Везикулы» определяются в данном документе как тип частицы липидно-полимерного композита, в которой амфипатические молекулы (например, липиды) вместе определяют объем, например, по сути сферический объем. Амфипатические молекулы  
25 (например, липиды) обычно составляют по меньшей мере одну оболочку везикулы. В этой оболочке амфипатические молекулы расположены бислоем, при этом гидрофильные части амфипатических молекул направлены наружу относительно плоскости двойного слоя, а гидрофобные части амфипатических молекул расположены преимущественно внутри двойного слоя. Обратное расположение существует, если окружающая среда является  
30 гидрофобной.

### **Краткое описание графических материалов**

**На Фиг. 1** показаны оптические микроскопические изображения предварительных липосомальных композиций Fa1, Fa2 и Fa3. Масштабная линейка составляет 50 мкм.

**На Фиг. 2** показаны оптические микроскопические изображения предварительных

липосомальных составов Fb1, Fb2 и Fb3, которые были получены для оценки влияния температуры на состав частиц. Масштабная линейка составляет 10 мкм.

На Фиг. 3 представлена таблица, показывающая эффективный диаметр и полидисперсность составов Fc1-Fc7. Составы Fc1, Fc2 и Fc9 содержали 0,02% масс./масс. CBD. Составы Fc3-Fc8 загружали 0,25% масс./масс. CBD. Приведены средние значения и стандартное отклонение.

На Фиг. 4 представлена таблица, показывающая средние значения и стандартное отклонение измеренного дзета-потенциала частиц в составах Fc1-Fc9.

На Фиг. 5 представлено фотографическое изображение, показывающее оптическую прозрачность составов Fd1-Fd6. Прозрачность повышалась с повышением концентрации полоксамера PLURONIC® F127. Концентрация CBD была постоянной для всех суспензий и составляла 0,5% масс./масс., в то время как концентрация PLURONIC® F127 составляла 1%, 2%, 3%, 4%, 5% и 10% для составов Fd1, Fd2, Fd3, Fd4, Fd5 и Fd6 соответственно.

На Фиг. 6 представлено фотографическое изображение, показывающее эффект концентрации полоксамера на количество наблюдаемого осадка в составах Fd6, Fd5, Fd4, Fd2 и Fd1. Концентрация CBD была постоянной для всех суспензий и составляла 0,5% масс./масс., в то время как концентрация PLURONIC® F127 составляла 1%, 2%, 4%, 5% и 10% для составов Fd1, Fd2, Fd4, Fd5 и Fd6 соответственно.

На Фиг. 7 представлен график, показывающий эффективный диаметр и полидисперсность составов Fd1-Fd6. Все составы приводили к образованию мицелл одинакового размера менее 50 мкм.

На Фиг. 8 представлен график, показывающий pH композиций Fd1-Fd6 по сравнению с pH коммерчески доступных растворов глазных капель THEALOZ® DUO и NYABAK®.

На Фиг. 9 представлен график, показывающий вязкость составов Fd1-Fd6 по сравнению с вязкостью воды и двух коммерчески доступных растворов глазных капель THEALOZ® DUO и NYABAK®.

На Фиг. 10 представлен график, показывающий размерную стабильность составов Fd1-Fd6. Эффективный диаметр и полидисперсность рассчитывали для всех составов в день получения (полоска слева) и через 30 дней после получения при хранении либо при комнатной температуре 20 °C (полоска в середине), либо при 4 °C (полоска справа).

На Фиг. 11 представлено фотографическое изображение, показывающее оптическую прозрачность составов Fe1-Fe9. Составы Fe1, Fe4 и Fe7 получали путем гомогенизации полоксамера с последующим добавлением 0,5% CBD по массе и добавлением фосфолипида и холестерина посредством введения этанола. Составы Fe2, Fe5

и Fe8 получали путем гомогенизации полоксамера с 0,5% CBD по массе с последующим добавлением фосфолипидов и холестерина посредством введения этанола. Составы Fe3, Fe6 и Fe9 получали путем гомогенизации полоксамера с 0,5% CBD по массе с последующим добавлением фосфолипидов и холестерина в виде порошка.

5        **На Фиг. 12** представлен график, показывающий размер частиц, полидисперсность и значения размаха частиц липидно-полимерного композита в составах Fe1-Fe9.

**На Фиг. 13** представлен график, показывающий pH составов Fe1-Fe9. Все составы имели pH, близкий к нейтральному.

10       **На Фиг. 14** представлена таблица, показывающая тоничность составов Fe1-Fe9 по сравнению с тоничностью солевого раствора, контрольных суспензий полоксамера и CBD и трех имеющихся в продаже растворов глазных капель NYABAK® 0,15%, THEALOZ® DUO New и THEALOZ® DUO.

15       **На Фиг 15** представлен график, показывающий стабильность размеров составов Fe1-Fe9. Эффективный диаметр и полидисперсность рассчитывали для всех составов в день получения (полоска слева) и через 19 дней после получения при хранении либо при комнатной температуре 20 °C (полоска в середине), либо при 4 °C (полоска справа).

**На Фиг. 16** представлен график, показывающий размер частиц, полидисперсность и диапазон значений оптимизированных составов Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2.

20       **На Фиг 17** представлено фотографическое изображение, показывающее избыток CBD, смешанный с составами, содержащими PLURONIC® F127 в концентрациях 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15% масс./об. Флакон в крайнем левом углу не содержал PLURONIC® F127 и выступал в качестве контроля. Вязкость составов возрастала с возрастанием концентрации PLURONIC® F127.

25       **На Фиг. 18** представлен график, показывающий насыщенную растворимость CBD в воде (0%), 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15% PLURONIC® F127, только липидах (0% + липиды) и 5% PLURONIC® F127 с липидами (5% + липиды). Используемая концентрация липидов составляла 0,21 mM DSPC и 0,19 mM холестерина. Растворимость CBD возрастала с возрастанием концентрации PLURONIC® F127, достигая максимума при около 7-11% PLURONIC® F127. Значимая разница в растворимости CBD при включении липидов в  
30       используемых концентрациях липидов отсутствовала.

**На Фиг. 19** представлена серия изображений, полученных с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЕМ), трех различных составов, содержащих CBD. В составах 5% PLURONIC® F127 (верхний ряд) наблюдали плотно упакованные сферические структуры диаметром от 20 до 30 мкм. Вероятнее всего они представляли  
35       собой мицеллы. В составах, содержащих только липиды (средний ряд) (DSPC:Chol;

(0,21:0,19 мМ)) наблюдали две отличительные особенности: меньшие диффузные сферические структуры и более крупные комкообразные структуры. В составах, содержащих как липиды, так и PLURONIC® F127 (нижний ряд) (5% PLURONIC®F127 + DSPC:Chol (0,21:0,19 мМ)) также наблюдали две отличительные особенности. Наблюдали 5 плотно упакованные мицеллярные структуры размером 20-30 мкм и более, однослойные и мультислойные структуры с инкапсулированными внутри них более мелкими мицеллами.

На Фиг. 20 представлен график, показывающий размер частиц и полидисперсность составов, содержащих более высокие концентрации DSPC и холестерина. Как правило, 10 размер частиц был выше в отсутствие PLURONIC® F127 по сравнению с комбинацией PLURONIC® F127 с DSPC:Chol в концентрациях 1,64:1,51 мМ. Также следует отметить, что размер частиц возрастал с возрастанием концентрации липидов в составах, содержащих PLURONIC® F127.

На Фиг. 21 представлен график, показывающий отсутствие значимых различий в рН 15 составов с PLURONIC® F127 или без него, и рН также существенно не менялся при повышении концентрации липидов (DSPC и холестерина).

На Фиг. 22 представлен график, показывающий CBD, растворенный в составах, не содержащих (слева) и содержащих PLURONIC® F127 (справа), с возрастающими концентрациями липидов.

На Фиг. 23 представлен график, показывающий размер частиц и полидисперсность 20 составов, содержащих более высокие концентрации липидов (DSPC и холестерина). Также размер частиц был выше без PLURONIC® F127 и возрастал по мере повышения концентрации липидов в составах PLURONIC® F127.

На Фиг. 24 представлен график, показывающий отсутствие значимых различий в рН 25 составов с PLURONIC® F127 или без него, и рН также существенно не изменялся при повышении концентрации липидов.

На Фиг. 25 представлен график, показывающий CBD, растворенный в составах, не содержащих (слева) и содержащих (справа) PLURONIC® F127, с возрастающими концентрациями липидов (DSPC и холестерина).

30

### **Подробное описание сущности изобретения**

В настоящем изобретении предложены новые частицы липидно-полимерного композита, которые являются применимыми для состава биологически активных средств для введения субъекту, например, субъекту-человеку. Частицы липидно-полимерного 35 композита включают множество (например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30,

40, 50, 100, 1000, 10000, 100000, 1000000, 10000000 или больше) наночастиц, которые инкапсулируют биологически активное средство. Наночастицы включают блок-сополимер, липид, например, фосфолипид, и стерол. Составы биологически активного средства (например, терапевтического средства, нутрицевтического средства или рекреационного средства), описанные в данном документе, обеспечивают более легкую загрузку частиц липидно-полимерного композита с более высокой емкостью загрузки лекарственного средства, повышенной стабильностью составов и более низким поверхностным натяжением воды, что обеспечивает липидное покрытие и захват. Этот усовершенствованный процесс получения частиц липидно-полимерного композита, например, мицелл, с липидным покрытием позволяет загружать гидрофобные биологически активные средства водной средой, а также контролировать высвобождение лекарственного средства. Кроме того, в композициях и способах, описанных в данном документе, не используются органические растворители, например, этанол, для растворения гидрофобных биологически активных средств. Компоненты составов более подробно описаны ниже.

#### **Частицы липидно-полимерного композита**

Частицы липидно-полимерного композита можно использовать для получения биологически активного средства (например, терапевтического средства, нутрицевтического средства или рекреационного средства, например, каннабиноида) для доставки. Частицы липидно-полимерного композита включают определенный комплекс молекул (например, липидов и полимеров), удерживаемых вместе нековалентными связями, такими как водородные связи, силы Ван-дер-Ваальса, электростатические взаимодействия, гидрофобный эффект и взаимодействия Pi-Pi. Частицы липидно-полимерного композита могут включать большие комплексы молекул, которые образуют сферические, стержнеобразные или пластинчатые структуры. Частицы липидно-полимерного композита включают, например, мицеллы и LNP. Частицы липидно-полимерного композита могут иметь предварительно определенный размер. Размер структуры может варьироваться в зависимости от компонентов (например, размера или количества молекул биологически активного средства), упакованных внутри структуры.

Размер частицы липидно-полимерного композита может варьироваться, например, от приблизительно 10 нм до приблизительно 1000 нм. Неограничивающие примеры Z-усредненного среднего диаметра частиц включают, например, от приблизительно 10 нм до приблизительно 500 нм, от приблизительно 10 нм до приблизительно 100 нм, от приблизительно 500 нм до приблизительно 1000 нм. Например, частица липидно-



приблизительно 610 нм, приблизительно 615 нм, приблизительно 620 нм, приблизительно 625 нм, приблизительно 630 нм, приблизительно 635 нм, приблизительно 640 нм, приблизительно 645 нм, приблизительно 650 нм, приблизительно 655 нм, приблизительно 660 нм, приблизительно 665 нм, приблизительно 670 нм, приблизительно 675 нм, 5 приблизительно 680 нм, приблизительно 685 нм, приблизительно 690 нм, приблизительно 695 нм, приблизительно 700 нм, приблизительно 705 нм, приблизительно 710 нм, приблизительно 715 нм, приблизительно 720 нм, приблизительно 725 нм, приблизительно 730 нм, приблизительно 735 нм, приблизительно 740 нм, приблизительно 745 нм, приблизительно 750 нм, приблизительно 755 нм, приблизительно 760 нм, приблизительно 10 765 нм, приблизительно 770 нм, приблизительно 775 нм, приблизительно 780 нм, приблизительно 785 нм, приблизительно 790 нм, приблизительно 795 нм, приблизительно 800 нм, приблизительно 805 нм, приблизительно 810 нм, приблизительно 815 нм, приблизительно 820 нм, приблизительно 825 нм, приблизительно 830 нм, приблизительно 835 нм, приблизительно 840 нм, приблизительно 845 нм, приблизительно 850 нм, 15 приблизительно 855 нм, приблизительно 860 нм, приблизительно 865 нм, приблизительно 870 нм, приблизительно 875 нм, приблизительно 880 нм, приблизительно 885 нм, приблизительно 890 нм, приблизительно 895 нм, приблизительно 900 нм, приблизительно 905 нм, приблизительно 910 нм, приблизительно 915 нм, приблизительно 920 нм, приблизительно 925 нм, приблизительно 930 нм, приблизительно 935 нм, приблизительно 20 940 нм, приблизительно 945 нм, приблизительно 950 нм, приблизительно 955 нм, приблизительно 960 нм, приблизительно 965 нм, приблизительно 970 нм, приблизительно 975 нм, приблизительно 980 нм, приблизительно 985 нм, приблизительно 990 нм, приблизительно 995 нм или приблизительно 1000 нм.

Средний диаметр частиц можно измерить с помощью дзета-потенциала, 25 динамического светорассеяния (DLS), электрофоретического светорассеяния (ELS), статического светорассеяния (SLS), молекулярной массы, электрофоретической подвижности, эксклюзионной хроматографии (SEC), фракционирования в полевом потоке или других способов, известных в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления частица липидно-полимерного композита имеет Z-усредненный средний 30 диаметр частицы от приблизительно 10 нм до приблизительно 100 нм. Специалисту в данной области техники понятно, что популяция частиц липидно-полимерного композита (например, LNP или мицелл) может иметь диапазон Z-усредненных средних диаметров частиц в популяции. Таким образом, популяция может быть полидисперсной. Популяция может иметь индекс полидисперсности 0,3 или меньше (например, от 0,05 до 0,3). Индекс 35 полидисперсности можно определить с помощью DLS (см., например, ISO 22412:2017).

### *Липидные наночастицы*

Биологически активные средства по настоящему изобретению могут быть полностью инкапсулированы в липидную композицию, например, LNP или другую частицу  
5 липидно-полимерного композита. LNP крайне применимы для системных применений, поскольку они демонстрируют более длительное время полужизни после внутривенной (i.v.) инъекции и накапливаются в удаленных участках (например, участках, физически отделенных от участка введения). LNP включают «pSPLP», которые включают инкапсулированный комплекс конденсирующее средство-нуклеиновая кислота, как  
10 указано в публикации PCT № WO 2000/003683. LNP могут иметь средний диаметр от приблизительно 50 нм до приблизительно 150 нм, более обычно от приблизительно 60 нм до приблизительно 130 нм, более обычно от приблизительно 70 нм до приблизительно 110 нм, наиболее обычно от приблизительно 70 нм до приблизительно 90 нм и являются нетоксичными. Кроме того, биологически активные средства, если они присутствуют в  
15 LNP по настоящему изобретению, в водном растворе устойчивы к разложению нуклеазой. Частицы на основе нуклеиновая кислота-липид и способ их получения раскрыты, например, в патентах США №№ 5976567; 5981501; 6534484; 6586410; 6815432; публикации США № 2010/0324120 и публикации PCT № WO 96/40964.

В одном варианте осуществления отношение липидов к лекарственному средству  
20 (отношение масса/масса) (например, отношение липидов к биологически активному средству) будет находиться в диапазоне от приблизительно 1:1 до приблизительно 50:1, от приблизительно 1:1 до приблизительно 25:1, от приблизительно 3:1 до приблизительно 15:1, от приблизительно 4:1 до приблизительно 10:1, от приблизительно 5:1 до приблизительно 9:1 или от приблизительно 6:1 до приблизительно 9:1. Диапазоны,  
25 промежуточные по отношению к указанным выше диапазонам, также рассматриваются как часть настоящего изобретения.

Неограничивающие примеры катионных липидов включают N,N-диолеил-N,N-диметиламмония хлорид (DODAC), N,N-дистеарил-N,N-диметиламмония (DDAB) бромид, N-(I-(2,3-диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTAP), N--(I-(2,3-  
30 диолеилокси)пропил)-N,N,N-триметиламмонийхлорид (DOTMA), N,N-диметил-2,3-диолеилокси)пропиламин (DODMA), 1,2-дилинолеилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 1,2-дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLenDMA), 1,2-дилинолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дилинолейокси-3-(диметиламино)ацетоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дилинолейокси-3-морфолинопропан  
35 (DLin-MA), 1,2-дилинолеоил-3-диметиламинопропан (DLinDAP), 1,2-дилинолеилтио-3-

диметиламинопропан (DLin-S-DMA), соль 1-линолеоил-2-линолеилокси-3-  
диметиламинопропан (DLin-2-DMAP), 1,2-дилинолеилокси-3-триметиламинопропана  
хлорида (DLin-TMA.Cl), соль 1,2-дилинолеоил-3-триметиламинопропана хлорида (DLin-  
TAP.Cl), 1,2-дилинолеилокси-3-(N-метилпиперазино)пропан (DLin-MPZ) или 3-(N,N-  
5 дилинолейламино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N,N-диолеиламино)-1,2-пропандио  
(DOAP), 1,2-дилинолейлоксо-3-(2-N,N-диметиламино)этоксипропан (DLin-EG-DMA), 1,2-  
дилиноленилокси-N,N-диметиламинопропан (DLinDMA), 2,2-дилинолеил-4-  
диметиламинометил-[1,3]-диоксолан (DLin-K-DMA) или его аналоги, (3aR,5s,6aS)-N,N-  
диметил-2,2-ди((9Z,12Z)-октадека-9,12-диентетрагидро--3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-  
10 5-амин (ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-гептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-ил-4-  
(диметиламино)бутаноат (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(бис(2-гидроксидодецил)амино)этил)(2-  
гидроксидодецил)амино)этил)пиперазин-1-иетилазандиидидодекан-2-ол (Tech G1) или их  
смесь. Катионный липид может составлять, например, от приблизительно 20 мол.% до  
приблизительно 50 мол.% или приблизительно 40 мол.% от общего количества липидов,  
15 присутствующих в частице.

Ионизируемый/некатионный липид может представлять собой анионный липид или  
нейтральный липиды, включая без ограничения дистеароилфосфатидилхолин (DSPC),  
диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC),  
диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG),  
20 диолеоил-фосфатидилхолин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC),  
пальмитоилолеоилфосфатидилэтанолламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтанолламин 4-(N-  
малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal),  
дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), димиристоилфосфозтанолламин (DMPE),  
дистеароилфосфатидилэтанолламин (DSPE), 16-О-монометил PE, 16-О-диметил PE, 18-1-  
25 транс PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидидиэтанолламин (SOPE), холестерин или их смесь.  
Некатионный липид может составлять, например, от приблизительно 5 мол.% до  
приблизительно 90 мол.%, приблизительно 10 мол.% или приблизительно 60 мол.%, если  
включен холестерин, от общего количества липида, присутствующего в частице.

Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может  
30 представлять собой, например, полиэтиленгликоль (PEG)-липид, включая, без ограничения  
PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (DAA), PEG-фосфолипид, PEG-  
церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-DAA может представлять собой, например,  
PEG-дилаурилоксипропил (C<sub>12</sub>), PEG-димиристилоксипропил (C<sub>14</sub>), PEG-  
дипальмитилоксипропил (C<sub>16</sub>) или PEG-дистеарилоксипропил (C<sub>18</sub>). Конъюгированный  
35 липид, который предупреждает агрегацию частиц, может составлять, например, от 0 мол.%

до приблизительно 20 мол.% или приблизительно 2 мол.% от общего количества липидов, присутствующих в частице.

Липид может иметь углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

5 В некоторых вариантах осуществления частица дополнительно содержит стерол (например, холестерин) в количестве, например, от приблизительно 10 мол.% до приблизительно 60 мол.% или приблизительно 50 мол.% от общего количества липидов, присутствующих в частице.

## 10 *Мицеллы*

Мицеллы представляют собой особый тип молекулярной сборки, в которой амфипатические молекулы расположены в сферической структуре так, что все гидрофобные части молекул направлены внутрь, оставляя гидрофильные части в контакте с окружающей водной фазой. Мицеллы могут состоять из липидов. Мицеллярная фаза обусловлена поведением, связанным с упаковкой липидов с одним хвостом в бислой. Сложность заполнения всего объема внутренней части бислоя при одновременном размещении площади на головную группу, навязанную молекуле гидратацией липидной головной группы, приводит к образованию мицеллы. Этот тип мицелл известен как мицелла с нормальной фазой (мицелла типа «масло в воде»). Инверсные мицеллы имеют 15 головные группы в центре с отходящими хвостами (мицелла типа «вода в масле»).

Мицеллы имеют приблизительно сферическую форму. Возможны и другие фазы, в том числе такие формы, как эллипсоиды, цилиндры и бислои. Форма и размер мицеллы зависят от молекулярной геометрии молекул ее поверхностно-активного вещества и условий раствора, таких как концентрация поверхностно-активного вещества, температура, 25 рН и ионная сила. Процесс формирования мицелл известен как мицеллообразование и является частью фазового поведения многих липидов в соответствии с их полиморфизмом.

## *Фосфолипиды*

Частицы липидно-полимерного композита, описанные в данном документе, могут 30 содержать один или несколько фосфолипидов. Фосфолипиды обычно состоят из двух гидрофобных хвостов жирных кислот и гидрофильной головки с фосфатной группой. Два компонента обычно соединяются вместе молекулой глицерина. Фосфатные группы могут быть модифицированы органическими молекулами, такими как холин, этаноламин или серин. Подходящие фосфолипиды, которые можно применять в композициях, описанных 35 в данном документе, включают, например, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин,

фосфатидилглицерин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол. Концентрация фосфолипида в частицах липидно-полимерного композита может составлять от приблизительно 2% до приблизительно 20% по объему (например, от приблизительно 4% до приблизительно 18%, от приблизительно 5% до приблизительно 15%, например, 5 приблизительно 10%).

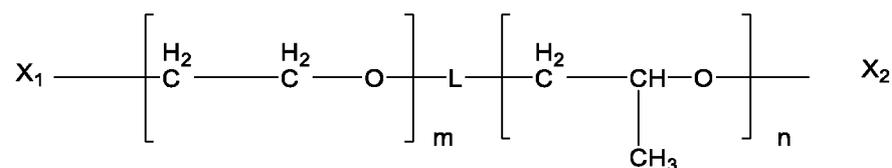
### **Блок-сополимеры**

Частицы липидно-полимерного композита, описанные в данном документе, могут содержать блок-сополимеры. Блок-сополимеры относятся к линейному полимеру, 10 имеющему участки или блоки вдоль основной цепи, которые характеризуются аналогичной гидрофильностью, гидрофобностью или химическим составом. Блок-сополимеры могут содержать, например, два, три, четыре или более блоков (например, диблок- или триблок-сополимеры). Мультиблочные сополимеры содержат множество блоков.

#### 15 *Диблочные сополимеры*

Композиции, описанные в данном документе, могут содержать диблок-сополимер, который содержит два отдельных блока повторяющихся полимерных единиц. Один пример диблок-сополимера, как описано в данном документе, содержит амфипатический сополимер, такой как сополимер с участком, содержащим гидрофильную цепь 20 повторяющихся единиц, соединенных с участком, содержащим гидрофобную цепь повторяющихся единиц, с линкером или без него. Такой диблок-сополимер может содержать гидрофильную цепь полиоксиэтиленовых (PEO) субъединиц, соединенных с гидрофобной цепью полиоксипропиленовых (PPO) субъединиц. Диблок-сополимер субъединиц PEO и PPO может быть представлен следующей формулой:  $X_1(C_2H_4O)_m-L-$  25  $(C_3H_6O)_nX_2$ .  $X_1$  и  $X_2$  могут представлять собой любой химический фрагмент. L может представлять собой линкер, который может присутствовать необязательно. В некоторых вариантах осуществления блоки субъединиц PEO и PPO непосредственно ковалентно связаны. В некоторых вариантах осуществления  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой H и OH соответственно. Другие диблок-сополимеры включают, например, поли(этиленгликоль)- 30 поли( $\gamma$ -бензил-L-глутамат) PEG-PBLA, поли(этиленгликоль)-поли(D,L-молочную кислоту) PEG-PDLLA, поли(этиленгликоль)-поли(L-молочную кислоту) PEG-PLLA, поли(этиленгликоль)-поли( $\epsilon$ -капролактон) PEG-PCL, поли(этиленгликоль)-поли(D,L-лактид-со-гликолид) PEG-PLGA, поли(этиленгликоль)-поли( $\gamma$ -бензил-L-глутамат) PEG-PBLG, поли(этиленгликоль)-поли( $\beta$ -бензил-L-аспартат) PEG-PBLA, поли(этиленгликоль)- 35 поли( $\alpha$ -бензил карбоксилат- $\epsilon$ -капролактон) PEG-PBCL и поли(этиленгликоль)-поли( $\delta$ -

валеролактон) PEG-PVL. Для ясности, как используется в данном документе,  $X_1$ -[PEO]-L-[PPO]- $X_2$  означает структуру:



Длины полимерных блоков могут быть изменены. В результате существует множество различных диблок-сополимеров. Диблок-сополимеры, подходящие для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению, включают те, которые имеют усредненную молекулярную массу от приблизительно 5 кДа до приблизительно 30 кДа (например, 6 кДа, 7 кДа, 8 кДа, 9 кДа, 10 кДа, 11 кДа, 12 кДа, 13 кДа, 14 кДа, 15 кДа, 16 кДа, 17 кДа, 18 кДа, 19 кДа, 20 кДа, 21 кДа, 22 кДа, 23 кДа, 24 кДа, 25 кДа, 26 кДа, 27 кДа, 28 кДа, 29 кДа или 30 кДа). Поскольку синтез диблок-сополимеров ассоциирован с естественной степенью вариации от одной партии к другой, численные значения, приведенные выше (и те, которые используются в данном документе для характеристики данного диблок-сополимера), могут быть недостижимы точно при синтезе, и усредненное значение будет различаться в определенной степени. Таким образом, термин «диблок-сополимер», используемый в данном документе, может использоваться взаимозаменяемо с термином «диблок-сополимеры» (представляющим совокупность нескольких диблок-сополимеров, также называемых смесью диблок-сополимеров), если явно не указано иное. Термин «усредненный» по отношению к количеству мономерных единиц или молекулярной массе (а) диблок-сополимера(ов), как используется в данном документе, является следствием технической невозможности получения диблок-сополимеров, имеющих одинаковый состав и, следовательно, одинаковую молекулярную массу. Диблок-сополимеры, полученные в соответствии с современными способами, будут представлены в виде смеси диблок-сополимеров, каждый из которых демонстрирует вариабельность своей молекулярной массы, но смесь в целом имеет усредненную молекулярную массу, указанную в данном документе.

25

### *Полоксамеры*

Одним из примеров триблок-сополимера является полоксамер. Полоксамер относится к неионогенному триблок-сополимеру, состоящему из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена, окруженной двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена. Полоксамеры также известны под торговыми названиями «PLURONIC®» или «SYNPERONIC®» (BASF). Блок-сополимер может быть представлен

30

следующей формулой:  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ . Длины полимерных блоков могут быть подобраны индивидуально. В результате существует множество различных полуксамеров. Поскольку синтез блок-сополимеров ассоциирован с естественной степенью вариации от одной партии к другой, численные значения, используемые в данном

5 документе для характеристики данного полуксамера, могут быть недостижимы точно при синтезе, и усредненное значение будет отличаться в определенной степени. Таким образом, термин «полуксамер», как используется в данном документе, может использоваться взаимозаменяемо с термином «полуксамеры» (представляющим совокупность нескольких полуксамеров, также обозначаемых как смесь полуксамеров), если явно не указано иное.

10 Термин «усредненный» по отношению к числу мономерных единиц или молекулярной массе (а) полуксамера(ов), используемого(ых) в данном документе, является следствием технической невозможности получения полуксамеров, имеющих идентичный состав и, следовательно, одинаковую молекулярную массу. Полуксамеры, полученные в соответствии с современными методами, будут представлены в виде смеси полуксамеров,

15 каждый из которых проявляет изменчивость в отношении своей молекулярной массы, но смесь в целом имеет усредненную молекулярную массу, указанную в данном документе. Полуксамеры, подходящие для применения с композициями, описанными в данном документе, раскрыты в Alexandridis and Bodratti, *Journal of Functional Materials* 9(1):11 (2018), раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей

20 полноте.

Полуксамеры, которые можно применять в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению, включают те, которые имеют усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц более чем 2050 г/моль (например, усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц приблизительно 2,055 г/моль, 2060

25 г/моль, 2075 г/моль, 2080 г/моль, 2085 г/моль, 2090 г/моль, 2095 г/моль, 2100 г/моль, 2200 г/моль, 2300 г/моль, 2400 г/моль, 2500 г/моль, 2600 г/моль, 2700 г/моль, 2800 г/моль, 2900 г/моль, 3000 г/моль, 3100 г/моль, 3200 г/моль, 3300 г/моль, 3400 г/моль, 3500 г/моль, 3600 г/моль, 3700 г/моль, 3800 г/моль, 3900 г/моль, 4000 г/моль, 4100 г/моль, 4200 г/моль, 4300 г/моль, 4400 г/моль, 4500 г/моль, 4600 г/моль, 4700 г/моль, 4800 г/моль, 4900 г/моль или

30 5000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления полуксамер имеет усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц более 2250 г/моль (например, усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц приблизительно 2300 г/моль, 2400 г/моль, 2500 г/моль, 2600 г/моль, 2700 г/моль, 2800 г/моль, 2900 г/моль, 3000 г/моль, 3100

35 г/моль, 3200 г/моль, 3300 г/моль, 3400 г/моль, 3500 г/моль, 3600 г/моль, 3700 г/моль, 3800

г/моль, 3900 г/моль, 4000 г/моль, 4100 г/моль, 4200 г/моль, 4300 г/моль, 4400 г/моль, 4500 г/моль, 4600 г/моль, 4700 г/моль, 4800 г/моль, 4900 г/моль или 5000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц более 2750 г/моль (например, усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц приблизительно 2800 г/моль, 2900 г/моль, 3000 г/моль, 3100 г/моль, 3200 г/моль, 3300 г/моль, 3400 г/моль, 3500 г/моль, 3600 г/моль, 3700 г/моль, 3800 г/моль, 3900 г/моль, 4000 г/моль, 4100 г/моль, 4200 г/моль, 4300 г/моль, 4400 г/моль, 4500 г/моль, 4600 г/моль, 4700 г/моль, 4800 г/моль, 4900 г/моль или 5000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц более 3250 г/моль (например, усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц приблизительно 3300 г/моль, 3400 г/моль, 3500 г/моль, 3600 г/моль, 3700 г/моль, 3800 г/моль, 3900 г/моль, 4000 г/моль, 4100 г/моль, 4200 г/моль, 4300 г/моль, 4400 г/моль, 4500 г/моль, 4600 г/моль, 4700 г/моль, 4800 г/моль, 4900 г/моль или 5000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц более 3625 г/моль (например, усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц приблизительно 3700 г/моль, 3800 г/моль, 3900 г/моль, 4000 г/моль, 4100 г/моль, 4200 г/моль, 4300 г/моль, 4400 г/моль, 4500 г/моль, 4600 г/моль, 4700 г/моль, 4800 г/моль, 4900 г/моль или 5000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет усредненную молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц от приблизительно 2050 г/моль до приблизительно 4000 г/моль (например, приблизительно 2050 г/моль, 2055 г/моль, 2060 г/моль, 2065 г/моль, 2070 г/моль, 2075 г/моль, 2080 г/моль, 2085 г/моль, 2090 г/моль, 2095 г/моль, 2100 г/моль, 2105 г/моль, 2110 г/моль, 2115 г/моль, 2120 г/моль, 2125 г/моль, 2130 г/моль, 2135 г/моль, 2140 г/моль, 2145 г/моль, 2150 г/моль, 2155 г/моль, 2160 г/моль, 2165 г/моль, 2170 г/моль, 2175 г/моль, 2180 г/моль, 2185 г/моль, 2190 г/моль, 2195 г/моль, 2200 г/моль, 2205 г/моль, 2210 г/моль, 2215 г/моль, 2220 г/моль, 2225 г/моль, 2230 г/моль, 2235 г/моль, 2240 г/моль, 2245 г/моль, 2250 г/моль, 2255 г/моль, 2260 г/моль, 2265 г/моль, 2270 г/моль, 2275 г/моль, 2280 г/моль, 2285 г/моль, 2290 г/моль, 2295 г/моль, 2300 г/моль, 2305 г/моль, 2310 г/моль, 2315 г/моль, 2320 г/моль, 2325 г/моль, 2330 г/моль, 2335 г/моль, 2340 г/моль, 2345 г/моль, 2350 г/моль, 2355 г/моль, 2360 г/моль, 2365 г/моль, 2370 г/моль, 2375 г/моль, 2380 г/моль, 2385 г/моль, 2390 г/моль, 2395 г/моль, 2400 г/моль, 2405 г/моль, 2410 г/моль, 2415 г/моль, 2420 г/моль, 2425 г/моль, 2430 г/моль, 2435 г/моль, 2440 г/моль, 2445 г/моль, 2450 г/моль, 2455 г/моль, 2460 г/моль, 2465 г/моль, 2470 г/моль, 2475 г/моль, 2480



г/моль, 3710 г/моль, 3715 г/моль, 3720 г/моль, 3725 г/моль, 3730 г/моль, 3735 г/моль, 3740 г/моль, 3745 г/моль, 3750 г/моль, 3755 г/моль, 3760 г/моль, 3765 г/моль, 3770 г/моль, 3775 г/моль, 3780 г/моль, 3785 г/моль, 3790 г/моль, 3795 г/моль, 3800 г/моль, 3805 г/моль, 3810 г/моль, 3815 г/моль, 3820 г/моль, 3825 г/моль, 3830 г/моль, 3835 г/моль, 3840 г/моль, 3845 г/моль, 3850 г/моль, 3855 г/моль, 3860 г/моль, 3865 г/моль, 3870 г/моль, 3875 г/моль, 3880 г/моль, 3885 г/моль, 3890 г/моль, 3895 г/моль, 3900 г/моль, 3905 г/моль, 3910 г/моль, 3915 г/моль, 3920 г/моль, 3925 г/моль, 3930 г/моль, 3935 г/моль, 3940 г/моль, 3945 г/моль, 3950 г/моль, 3955 г/моль, 3960 г/моль, 3965 г/моль, 3970 г/моль, 3975 г/моль, 3980 г/моль, 3985 г/моль, 3990 г/моль, 3995 г/моль или 4000 г/моль).

10 В некоторых вариантах осуществления полоксамер имеет среднюю молярную массу полиоксипропиленовых субъединиц от приблизительно 2750 г/моль до приблизительно 4000 г/моль (например, приблизительно 2750 г/моль, 2755 г/моль, 2760 г/моль, 2765 г/моль, 2770 г/моль, 2775 г/моль, 2780 г/моль, 2785 г/моль, 2790 г/моль, 2795 г/моль, 2800 г/моль, 2805 г/моль, 2810 г/моль, 2815 г/моль, 2820 г/моль, 2825 г/моль, 2830 г/моль, 2835 г/моль, 2840 г/моль, 2845 г/моль, 2850 г/моль, 2855 г/моль, 2860 г/моль, 2865 г/моль, 2870 г/моль, 2875 г/моль, 2880 г/моль, 2885 г/моль, 2890 г/моль, 2895 г/моль, 2900 г/моль, 2905 г/моль, 2910 г/моль, 2915 г/моль, 2920 г/моль, 2925 г/моль, 2930 г/моль, 2935 г/моль, 2940 г/моль, 2945 г/моль, 2950 г/моль, 2955 г/моль, 2960 г/моль, 2965 г/моль, 2970 г/моль, 2975 г/моль, 2980 г/моль, 2985 г/моль, 2990 г/моль, 2995 г/моль, 3000 г/моль, 3005 г/моль, 3010 г/моль, 3015 г/моль, 3020 г/моль, 3025 г/моль, 3030 г/моль, 3035 г/моль, 3040 г/моль, 3045 г/моль, 3050 г/моль, 3055 г/моль, 3060 г/моль, 3065 г/моль, 3070 г/моль, 3075 г/моль, 3080 г/моль, 3085 г/моль, 3090 г/моль, 3095 г/моль, 3100 г/моль, 3105 г/моль, 3110 г/моль, 3115 г/моль, 3120 г/моль, 3125 г/моль, 3130 г/моль, 3135 г/моль, 3140 г/моль, 3145 г/моль, 3150 г/моль, 3155 г/моль, 3160 г/моль, 3165 г/моль, 3170 г/моль, 3175 г/моль, 3180 г/моль, 3185 г/моль, 3190 г/моль, 3195 г/моль, 3200 г/моль, 3205 г/моль, 3210 г/моль, 3215 г/моль, 3220 г/моль, 3225 г/моль, 3230 г/моль, 3235 г/моль, 3240 г/моль, 3245 г/моль, 3250 г/моль, 3255 г/моль, 3260 г/моль, 3265 г/моль, 3270 г/моль, 3275 г/моль, 3280 г/моль, 3285 г/моль, 3290 г/моль, 3295 г/моль, 3300 г/моль, 3305 г/моль, 3310 г/моль, 3315 г/моль, 3320 г/моль, 3325 г/моль, 3330 г/моль, 3335 г/моль, 3340 г/моль, 3345 г/моль, 3350 г/моль, 3355 г/моль, 3360 г/моль, 3365 г/моль, 3370 г/моль, 3375 г/моль, 3380 г/моль, 3385 г/моль, 3390 г/моль, 3395 г/моль, 3400 г/моль, 3405 г/моль, 3410 г/моль, 3415 г/моль, 3420 г/моль, 3425 г/моль, 3430 г/моль, 3435 г/моль, 3440 г/моль, 3445 г/моль, 3450 г/моль, 3455 г/моль, 3460 г/моль, 3465 г/моль, 3470 г/моль, 3475 г/моль, 3480 г/моль, 3485 г/моль, 3490 г/моль, 3495 г/моль, 3500 г/моль, 3505 г/моль, 3510 г/моль, 3515 г/моль, 3520 г/моль, 3525 г/моль, 3530 г/моль, 3535 г/моль, 3540 г/моль, 3545 г/моль, 3550 г/моль, 3555 г/моль, 3560 г/моль, 3565 г/моль, 3570 г/моль,

3575 г/моль, 3580 г/моль, 3585 г/моль, 3590 г/моль, 3595 г/моль, 3600 г/моль, 3605 г/моль,  
3610 г/моль, 3615 г/моль, 3620 г/моль, 3625 г/моль, 3630 г/моль, 3635 г/моль, 3640 г/моль,  
3645 г/моль, 3650 г/моль, 3655 г/моль, 3660 г/моль, 3665 г/моль, 3670 г/моль, 3675 г/моль,  
3680 г/моль, 3685 г/моль, 3690 г/моль, 3695 г/моль, 3700 г/моль, 3705 г/моль, 3710 г/моль,  
5 3715 г/моль, 3720 г/моль, 3725 г/моль, 3730 г/моль, 3735 г/моль, 3740 г/моль, 3745 г/моль,  
3750 г/моль, 3755 г/моль, 3760 г/моль, 3765 г/моль, 3770 г/моль, 3775 г/моль, 3780 г/моль,  
3785 г/моль, 3790 г/моль, 3795 г/моль, 3800 г/моль, 3805 г/моль, 3810 г/моль, 3815 г/моль,  
3820 г/моль, 3825 г/моль, 3830 г/моль, 3835 г/моль, 3840 г/моль, 3845 г/моль, 3850 г/моль,  
3855 г/моль, 3860 г/моль, 3865 г/моль, 3870 г/моль, 3875 г/моль, 3880 г/моль, 3885 г/моль,  
10 3890 г/моль, 3895 г/моль, 3900 г/моль, 3905 г/моль, 3910 г/моль, 3915 г/моль, 3920 г/моль,  
3925 г/моль, 3930 г/моль, 3935 г/моль, 3940 г/моль, 3945 г/моль, 3950 г/моль, 3955 г/моль,  
3960 г/моль, 3965 г/моль, 3970 г/моль, 3975 г/моль, 3980 г/моль, 3985 г/моль, 3990 г/моль,  
3995 г/моль или 4000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления полоксамер имеет среднюю молярную массу  
15 полиоксипропиленовых субъединиц от приблизительно 3250 г/моль до приблизительно  
4000 г/моль (например, приблизительно 3250 г/моль, 3255 г/моль, 3260 г/моль, 3265 г/моль,  
3270 г/моль, 3275 г/моль, 3280 г/моль, 3285 г/моль, 3290 г/моль, 3295 г/моль, 3300 г/моль,  
3305 г/моль, 3310 г/моль, 3315 г/моль, 3320 г/моль, 3325 г/моль, 3330 г/моль, 3335 г/моль,  
3340 г/моль, 3345 г/моль, 3350 г/моль, 3355 г/моль, 3360 г/моль, 3365 г/моль, 3370 г/моль,  
20 3375 г/моль, 3380 г/моль, 3385 г/моль, 3390 г/моль, 3395 г/моль, 3400 г/моль, 3405 г/моль,  
3410 г/моль, 3415 г/моль, 3420 г/моль, 3425 г/моль, 3430 г/моль, 3435 г/моль, 3440 г/моль,  
3445 г/моль, 3450 г/моль, 3455 г/моль, 3460 г/моль, 3465 г/моль, 3470 г/моль, 3475 г/моль,  
3480 г/моль, 3485 г/моль, 3490 г/моль, 3495 г/моль, 3500 г/моль, 3505 г/моль, 3510 г/моль,  
3515 г/моль, 3520 г/моль, 3525 г/моль, 3530 г/моль, 3535 г/моль, 3540 г/моль, 3545 г/моль,  
25 3550 г/моль, 3555 г/моль, 3560 г/моль, 3565 г/моль, 3570 г/моль, 3575 г/моль, 3580 г/моль,  
3585 г/моль, 3590 г/моль, 3595 г/моль, 3600 г/моль, 3605 г/моль, 3610 г/моль, 3615 г/моль,  
3620 г/моль, 3625 г/моль, 3630 г/моль, 3635 г/моль, 3640 г/моль, 3645 г/моль, 3650 г/моль,  
3655 г/моль, 3660 г/моль, 3665 г/моль, 3670 г/моль, 3675 г/моль, 3680 г/моль, 3685 г/моль,  
3690 г/моль, 3695 г/моль, 3700 г/моль, 3705 г/моль, 3710 г/моль, 3715 г/моль, 3720 г/моль,  
30 3725 г/моль, 3730 г/моль, 3735 г/моль, 3740 г/моль, 3745 г/моль, 3750 г/моль, 3755 г/моль,  
3760 г/моль, 3765 г/моль, 3770 г/моль, 3775 г/моль, 3780 г/моль, 3785 г/моль, 3790 г/моль,  
3795 г/моль, 3800 г/моль, 3805 г/моль, 3810 г/моль, 3815 г/моль, 3820 г/моль, 3825 г/моль,  
3830 г/моль, 3835 г/моль, 3840 г/моль, 3845 г/моль, 3850 г/моль, 3855 г/моль, 3860 г/моль,  
3865 г/моль, 3870 г/моль, 3875 г/моль, 3880 г/моль, 3885 г/моль, 3890 г/моль, 3895 г/моль,  
35 3900 г/моль, 3905 г/моль, 3910 г/моль, 3915 г/моль, 3920 г/моль, 3925 г/моль, 3930 г/моль,

3935 г/моль, 3940 г/моль, 3945 г/моль, 3950 г/моль, 3955 г/моль, 3960 г/моль, 3965 г/моль, 3970 г/моль, 3975 г/моль, 3980 г/моль, 3985 г/моль, 3990 г/моль, 3995 г/моль или 4000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу  
5 полиоксипропиленовых субъединиц от приблизительно 3625 г/моль до приблизительно 4000 г/моль (например, приблизительно 3625 г/моль, 3630 г/моль, 3635 г/моль, 3640 г/моль, 3645 г/моль, 3650 г/моль, 3655 г/моль, 3660 г/моль, 3665 г/моль, 3670 г/моль, 3675 г/моль, 3680 г/моль, 3685 г/моль, 3690 г/моль, 3695 г/моль, 3700 г/моль, 3705 г/моль, 3710 г/моль, 3715 г/моль, 3720 г/моль, 3725 г/моль, 3730 г/моль, 3735 г/моль, 3740 г/моль, 3745 г/моль,  
10 3750 г/моль, 3755 г/моль, 3760 г/моль, 3765 г/моль, 3770 г/моль, 3775 г/моль, 3780 г/моль, 3785 г/моль, 3790 г/моль, 3795 г/моль, 3800 г/моль, 3805 г/моль, 3810 г/моль, 3815 г/моль, 3820 г/моль, 3825 г/моль, 3830 г/моль, 3835 г/моль, 3840 г/моль, 3845 г/моль, 3850 г/моль, 3855 г/моль, 3860 г/моль, 3865 г/моль, 3870 г/моль, 3875 г/моль, 3880 г/моль, 3885 г/моль, 3890 г/моль, 3895 г/моль, 3900 г/моль, 3905 г/моль, 3910 г/моль, 3915 г/моль, 3920 г/моль,  
15 3925 г/моль, 3930 г/моль, 3935 г/моль, 3940 г/моль, 3945 г/моль, 3950 г/моль, 3955 г/моль, 3960 г/моль, 3965 г/моль, 3970 г/моль, 3975 г/моль, 3980 г/моль, 3985 г/моль, 3990 г/моль, 3995 г/моль или 4000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида более чем 40% по массе (например, приблизительно 41%, 42%, 43%, 44%,  
20 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или больше).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида более чем 50% по массе (например, приблизительно 50%, 51%, 52%, 53%,  
25 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или больше).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида более чем 60% по массе (например, приблизительно 60%, 61%, 62%, 63%,  
30 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или больше).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида более чем 70% по массе (например, приблизительно 60%, 61%, 62%, 63%,  
35

64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или больше).

5 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида от приблизительно 40% до приблизительно 90% (например, приблизительно 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% или 90%).

10 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида от приблизительно 50% до приблизительно 85% (например, приблизительно 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84% или 85%).

15 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида от приблизительно 60% до приблизительно 80% (например, приблизительно 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%).

20 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу более чем 10000 г/моль (например, приблизительно 10100 г/моль, 10200 г/моль, 10300 г/моль, 10400 г/моль, 10500 г/моль, 10600 г/моль, 10700 г/моль, 10800 г/моль, 10900 г/моль, 11000 г/моль, 11100 г/моль, 11200 г/моль, 11300 г/моль, 11400 г/моль, 11500 г/моль, 11600 г/моль, 11700 г/моль, 11800 г/моль, 11900 г/моль, 12000 г/моль, 12100 г/моль, 12200 г/моль, 12300 г/моль, 12400 г/моль, 12500 г/моль, 12600 г/моль, 12700 г/моль, 12800 г/моль, 12900 г/моль, 13000 г/моль, 13100 г/моль, 13200 г/моль, 13300 г/моль, 13400 г/моль, 13500 г/моль, 13600 г/моль, 13700 г/моль, 13800 г/моль, 13900 г/моль, 14000 г/моль, 14100 г/моль, 14200 г/моль, 14300 г/моль, 14400 г/моль, 14500 г/моль, 14600 г/моль, 14700 г/моль, 14800 г/моль, 14900 г/моль или 15000 г/моль).

30 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу более 11000 г/моль (например, приблизительно 11100 г/моль, 11200 г/моль, 11300 г/моль, 11400 г/моль, 11500 г/моль, 11600 г/моль, 11700 г/моль, 11800 г/моль, 11900 г/моль, 12000 г/моль, 12100 г/моль, 12200 г/моль, 12300 г/моль, 12400 г/моль, 12500 г/моль, 12600 г/моль, 12700 г/моль, 12800 г/моль, 12900 г/моль, 13000 г/моль, 13100 г/моль, 13200 г/моль, 13300 г/моль, 13400 г/моль, 13500 г/моль, 13600 г/моль, 13700 г/моль, 13800 г/моль, 13900 г/моль, 14000 г/моль, 14100 г/моль, 14200 г/моль, 14300 г/моль, 14400 г/моль, 14500 г/моль, 14600



от приблизительно 11500 г/моль до приблизительно 15000 г/моль (например, приблизительно 11500 г/моль, 11600 г/моль, 11700 г/моль, 11800 г/моль, 11900 г/моль, 12000 г/моль, 12100 г/моль, 12200 г/моль, 12300 г/моль, 12400 г/моль, 12500 г/моль, 12600 г/моль, 12700 г/моль, 12800 г/моль, 12900 г/моль, 13000 г/моль, 13100 г/моль, 13200 г/моль, 13300 г/моль, 13400 г/моль, 13500 г/моль, 13600 г/моль, 13700 г/моль, 13800 г/моль, 13900 г/моль, 14000 г/моль, 14100 г/моль, 14200 г/моль, 14300 г/моль, 14400 г/моль, 14500 г/моль, 14600 г/моль, 14700 г/моль, 14800 г/моль, 14900 г/моль или 15000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления полоксамер имеет среднюю молярную массу от приблизительно 12000 г/моль до приблизительно 15000 г/моль (например, приблизительно 12000 г/моль, 12100 г/моль, 12200 г/моль, 12300 г/моль, 12400 г/моль, 12500 г/моль, 12600 г/моль, 12700 г/моль, 12800 г/моль, 12900 г/моль, 13000 г/моль, 13100 г/моль, 13200 г/моль, 13300 г/моль, 13400 г/моль, 13500 г/моль, 13600 г/моль, 13700 г/моль, 13800 г/моль, 13900 г/моль, 14000 г/моль, 14100 г/моль, 14200 г/моль, 14300 г/моль, 14400 г/моль, 14500 г/моль, 14600 г/моль, 14700 г/моль, 14800 г/моль, 14900 г/моль или 15000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления полоксамер имеет среднюю молярную массу от приблизительно 12500 г/моль до приблизительно 15000 г/моль (например, приблизительно 12500 г/моль, 12600 г/моль, 12700 г/моль, 12800 г/моль, 12900 г/моль, 13000 г/моль, 13100 г/моль, 13200 г/моль, 13300 г/моль, 13400 г/моль, 13500 г/моль, 13600 г/моль, 13700 г/моль, 13800 г/моль, 13900 г/моль, 14000 г/моль, 14100 г/моль, 14200 г/моль, 14300 г/моль, 14400 г/моль, 14500 г/моль, 14600 г/моль, 14700 г/моль, 14800 г/моль, 14900 г/моль или 15000 г/моль).

#### *Полоксамеры P288, P335, P338 и P407*

Полоксамеры, которые можно применять в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению, включают «полоксамер 288» (также обозначаемый в данной области как «P288» и полоксамер «F98»), имеющий приблизительную химическую формулу  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$  составляет приблизительно 236,36, а  $z$  составляет приблизительно 44,83. Усредненная молекулярная масса P288 составляет приблизительно 13000 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой вариант P288, такой как вариант формулы  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$  составляет от приблизительно 220 до приблизительно 250, а  $z$  составляет от приблизительно 40 до приблизительно 50. В некоторых вариантах осуществления усредненная молекулярная масса полоксамера составляет от приблизительно 12000 г/моль

до приблизительно 14000 г/моль.

Полоксамеры, которые можно применять в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению, дополнительно включают «полоксамер 335» (также обозначаемый в данной области как «P335» и полоксамер «P105»), имеющий  
5 приблизительно химическую формулу  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$  составляет приблизительно 73,86, а  $z$  составляет приблизительно 56,03. Средняя молекулярная масса P335 составляет приблизительно 6500 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой вариант P335, такой как вариант формулы  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$   
10 составляет от приблизительно 60 до приблизительно 80, а  $z$  составляет от приблизительно 50 до приблизительно 60. В некоторых вариантах осуществления усредненная молекулярная масса полоксамера составляет от приблизительно 6000 г/моль до приблизительно 7000 г/моль.

Полоксамеры, которые можно применять в сочетании с композициями и способами  
15 по настоящему изобретению, дополнительно включают «полоксамер 338» (также обозначаемый в данной области как «P338» и полоксамер «F108»), имеющий приблизительно химическую формулу  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$  составляет приблизительно 265,45, а  $z$  составляет приблизительно 50,34. Средняя молекулярная масса P335 составляет приблизительно 14600 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой вариант P338, такой как вариант формулы  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$   
20 составляет от приблизительно 260 до приблизительно 270, а  $z$  составляет от приблизительно 45 до приблизительно 55. В некоторых вариантах осуществления усредненная молекулярная масса полоксамера составляет от приблизительно 14000 г/моль до приблизительно 15000 г/моль.

Полоксамеры, которые можно применять в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению, дополнительно включают «полоксамер 407» (также обозначаемый в данной области как «P407» и полоксамер «F127»), имеющий  
30 приблизительно химическую формулу  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$  составляет приблизительно 200,45, а  $z$  составляет приблизительно 65,17. Усредненная молекулярная масса составляет приблизительно 12600 г/моль.

В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой вариант P407, такой как вариант формулы  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_y(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_z\text{H}$ , где сумма  $x$  и  $y$   
35 составляет от приблизительно 190 до приблизительно 210, а  $z$  составляет от приблизительно 60 до приблизительно 70. В некоторых вариантах осуществления

усредненная молекулярная масса поллоксамера составляет от приблизительно 12000 г/моль до приблизительно 13000 г/моль.

Для ясности термины «усредненная молярная масса» и «усредненный молекулярный вес» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения одного и того же количества. Усредненная молярная масса, содержание этиленоксида и содержание пропиленоксида в поллоксамере, как описано в данном документе, могут быть определены с использованием методов, описанных в Alexandridis and Hatton, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 96:1-46 (1995), раскрытие которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

10

## Стеро́лы

Частицы липидно-полимерного композита, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать один или несколько стеролов. Стеро́лы представляют собой липиды, которые часто встречаются в природе в растениях, животных и грибах. Фитостеро́лы относятся к классу молекул растительных стеролов, которые представляют собой встречающиеся в природе соединения, содержащиеся в мембранах растительных клеток. Фитостеро́лы включают как растительные стеро́лы, так и стано́лы. Фитостеро́лы могут быть получены из любого обычного растительного источника, такого как соя, древесина, талловое масло, растительное масло и т.п. Фитостеро́лы включают  $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол, стигмастанол, кампестанол, брассикастерол, эргостерол, лупеол, циклоартенол и т.п. Стерол, описанный в данном документе, может представлять собой любой холестерин или его производное, которое изменяет текучесть липидного слоя. Стерол может представлять собой встречающийся в природе стерол, например, стерол, полученный или обнаруженный в природном источнике. В качестве альтернативы стерол может представлять собой синтетический стерол, например, аналог или производное стерола, не существующего в природе. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления стерол представляет собой холестерин или его аналог (например, тиохолестерол, эпихолестерин,  $\beta$ -ситостерол (Si-Lip), стигмастерол (St-Lip) или ланостерол (La-Lip)). Концентрация стерола в композициях, описанных в данном документе, может составлять, например, от приблизительно 1% до приблизительно 50% (например, от приблизительно 5% до приблизительно 45%, от приблизительно 10% до приблизительно 40%) от общего состава липидов.

Стерол и фосфолипид могут присутствовать в частицах в массовом отношении стерол:фосфолипид, например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5. Например, массовое отношение стерол:фосфолипид может составлять, например, от приблизительно

35

0,01 до приблизительно 0,1, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2, от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3, от приблизительно 0,3 до приблизительно 0,4, от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,5, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,2, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,4, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,15, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,25. Например, массовое отношение стерол:фосфолипид может составлять приблизительно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45 или 0,5.

Стеролы также охватывают их этерифицированные производные, иногда обозначаемые сложными эфирами стеролов или сложными эфирами станолов. Сложные эфиры стеролов представляют собой стеролы, этерифицированные жирной кислотой, такой как длинноцепочечная (например, C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub>, например, C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub>, например, C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>) жирная кислота, такая как октановая кислота, декановая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота и линоленовая кислота. Стеролы и их сложные эфиры могут быть полностью насыщенными (например, гидрированными). Фармацевтические композиции, содержащие стеролы или их сложные эфиры, могут содержать один или несколько вышеуказанных компонентов или их смесь.

## 20 Биологически активные средства

Частицы липидно-полимерного композита, описанные в данном документе, могут инкапсулировать биологически активное средство. Биологически активные средства могут включать терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида. В более предпочтительных вариантах осуществления каннабиноид или его производное представляет собой одно или несколько из каннабигероловой кислоты (CBGA), монометилового эфира каннабигероловой кислоты (CBGAM), каннабигерола (CBG), монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабигеровариновой кислоты (CBGVA), каннабигерорина (CBGV), каннабихроменовой кислоты (CBCA), каннабихромена (CBC), каннабихромвариновой кислоты (CBCVA), каннабихромеварина (CBCV), каннабидиоловой кислоты (CBDA), дельта-9-тетрагидроканнабиноловой кислоты А (THCA-A), дельта-9-тетрагидроканнабиноловой кислоты В (THCA-B), дельта-9-тетрагидроканнабинола (THC), дельта-9-тетрагидроканнабиноловой кислоты-С4 (THCA-C4), дельта-9-тетрагидроканнабинола-С4 (THC-C4), дельта-9-

тетрагидроканнабивариновой кислоты (THCVA), дельта-9-тетрагидроканнабиварина (THCV), дельта-9-тетрагидроканнабиорколовой кислоты (THCA-C1), дельта-9-тетрагидроканнабиоркола (THC-C1), дельта-7-цис-изо-тетрагидроканнабиварина, дельта-8-тетрагидроканнабиоловой кислоты ( $\Delta^8$ -THCA), дельта-8-тетрагидроканнабинола ( $\Delta^8$ -THC), каннабициклоловой кислоты (CBLA), каннабициклола (CBL), каннабицикловарина (CBLV), каннабиельсоиновой кислоты А (CBEA-A), каннабиельсоиновой кислоты В (CBEA-B), каннабиельсоина (CBE), каннабиоловой кислоты (CBNA), каннабинола (CBN), метилового эфира каннабинола (CBNM), каннабинола-С4 (CBN-C4), каннабиварина (CBV), каннабинола-С2 (CBN-C2), каннабиоркола (CBN-C1), каннабинодиола (CBND), каннабинодиварина (CBVD), каннабитриола (CBT), 10-этоксидельта-9-гидрокси-дельта-8-тетрагидроканнабинола, 8,9-дигидрокси-дельта-8-тетрагидроканнабинола, каннабитриолварина (CBTV), этоксиканнабитриолварина (CBTVE), дегидроканнабифурана (DCBF), каннабифурана (CBF), каннабихроманона (CBCN), каннабицитрана (CBT), 10-оксо-дельта-8-тетрагидроканнабинол (OTHC), дельта-9-цис-тетрагидроканнабинола (цис-THC), 3,4,5,6-тетрагидро-7-гидрокси-альфа-альфа-2-триметил-9-н-пропил-2,6-метано-2Н-1-бензоксоцин-5-метанола (ОН-изо-ННCV), каннабирипсола (CBR) и тригидрокси-дельта-9-тетрагидроканнабинола (triOH-THC). В некоторых вариантах осуществления производные каннабиноидов встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления производные каннабиноидов не встречаются в природе, включая те, которые синтезированы химическим или ферментативным путем. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное средство (например, с растворимостью, составляющей менее 1 мг/мл), средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство включает иммуноген (например, компонент вакцины, например, ДНК-вакцину, РНК-вакцину или полипептидную вакцину). Иммуноген может представлять собой, например, полипептид или его фрагмент, вариант или аналог, нуклеиновую кислоту (например, ДНК или РНК) или другой компонент клетки. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к вакцине, которая содержит композицию, описанную в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления эфирное масло включает масло

чайного дерева, масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло ромашки, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, масло дягиля, масло лабданума, петигрениевое  
5 масло померанца, петигрениевое масло апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика, масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигрениевое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, масло сосны обыкновенной, масло розмарина,  
10 масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод можжевельника, масло Melissa, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна, масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло Melissa, масло белой пихты, масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию.

15 В некоторых вариантах осуществления массовое отношение между полуксамером и биологически активным средством составляет от приблизительно 4 до приблизительно 8 (например, от приблизительно 4,1 до приблизительно 7,9, или от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,8, от приблизительно 4,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 4,4 до приблизительно 7,6, от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5, от приблизительно  
20 4,6 до приблизительно 7,4, от приблизительно 4,7 до приблизительно 7,3, от приблизительно 4,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 4,9 до приблизительно 7,1, от приблизительно 5,0 до приблизительно 7,0, от приблизительно 5,1 до приблизительно 6,9, от приблизительно 5,2 до приблизительно 6,8, от приблизительно 5,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 5,4 до приблизительно 6,6, от приблизительно 5,5  
25 до приблизительно 6,5, от приблизительно 5,6 до приблизительно 6,4, от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,3, от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2 или от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1). В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство (например, каннабиноид или его производное) присутствует в составе в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%  
30 (например, от приблизительно 0,05% до приблизительно 9,5%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 9%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 8,5%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 8%, от приблизительно 0,5% до приблизительно 7,5%, от приблизительно 1% до приблизительно 7%, от приблизительно 1,5% до приблизительно 6,5%, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, от приблизительно 2,5% до  
35 приблизительно 5,5%, от приблизительно 3% до приблизительно 5%, от приблизительно

3,5% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 4% до приблизительно 4,49%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,20%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,30%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,40%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,50%, 0,60%, 0,61%, 0,62%, 0,63%, 0,64%, 0,65 %, 0,66%, 0,67%, 0,68%, 0,69%, 0,70%, 0,71%, 0,72%, 0,73%, 0,74%, 0,75%, 0,76%, 0,77%, 0,78%, 0,79%, 0,80%, 0,81%, 0,82%, 0,83%, 0,84%, 0,85%, 0,86%, 0,87%, 0,88%, 0,89%, 0,90%, 0,91%, 0,92%, 0,93%, 0,94%, 0,95%, 0,96%, 0,97%, 0,98%, 0,99%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9% или 10,0%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство (например, эфирное масло) присутствует в составе в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 95% (например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,11%, 0,12%, 0,13%, 0,14%, 0,15%, 0,16%, 0,17%, 0,18%, 0,19%, 0,20%, 0,21%, 0,22%, 0,23%, 0,24%, 0,25%, 0,26%, 0,27%, 0,28%, 0,29%, 0,30%, 0,31%, 0,32%, 0,33%, 0,34%, 0,35%, 0,36%, 0,37%, 0,38%, 0,39%, 0,40%, 0,41%, 0,42%, 0,43%, 0,44%, 0,45%, 0,46%, 0,47%, 0,48%, 0,49%, 0,50%, 0,60%, 0,61%, 0,62%, 0,63%, 0,64%, 0,65 %, 0,66%, 0,67%, 0,68%, 0,69%, 0,70%, 0,71%, 0,72%, 0,73%, 0,74%, 0,75%, 0,76%, 0,77%, 0,78%, 0,79%, 0,80%, 0,81%, 0,82%, 0,83%, 0,84%, 0,85%, 0,86%, 0,87%, 0,88%, 0,89%, 0,90%, 0,91%, 0,92%, 0,93%, 0,94%, 0,95%, 0,96%, 0,97%, 0,98%, 0,99%, 1,0%, 1,1%, 1,2%, 1,3%, 1,4%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9%, 2,0%, 2,1%, 2,2%, 2,3%, 2,4%, 2,5%, 2,6%, 2,7%, 2,8%, 2,9%, 3,0%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4,0%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 4,6%, 4,7%, 4,8%, 4,9%, 5,0%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 5,6%, 5,7%, 5,8%, 5,9%, 6,0%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7,0%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 7,6%, 7,7%, 7,8%, 7,9%, 8,0%, 8,1%, 8,2%, 8,3%, 8,4%, 8,5%, 8,6%, 8,7%, 8,8%, 8,9%, 9,0%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%,

82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% или 95%) от массы композиции,

Биологически активное средство, инкапсулированное частицами липидно-полимерного композита, описанными в данном документе, может также представлять собой терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарственное средство, средство, направленное против VEGF или средство для лечения глаукомы. В некоторых вариантах осуществления терпен представляет собой мирцен, бета-кариофиллен, линалоол, альфа-пинен, бета-пинен, оцимен, терпинолен, оцимен, терпинолен, альфа-тепинол, альфа-терпинен, гамма-терпинен, альфа-фелландрен, цимол, камфен, дельта-3-карен, фенхол, 1,8-цинеол, неролидол, борнеол, эвкалиптол, камфен или лимонен. В некоторых вариантах осуществления флавоноид выбран из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-олов, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов или изофлавоноидов.

В некоторых вариантах осуществления биоактивное средство представляет собой компонент вакцины, например, фрагмент белка или полипептида, который индуцирует иммунитет, предупреждает инфекционное заболевание и/или снижает риск инфекционного заболевания.

В некоторых вариантах осуществления биологически активное соединение представляет собой никотин, аналог никотина или производное никотина. В других вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропифол, гризеофульвин, азитромицин или нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID).

### **Фармацевтические композиции**

Композиции, описанные в данном документе, предпочтительно входят в состав фармацевтических композиций для введения субъектам-людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтическая композиция может быть составлена с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество относится к носителю (например, носителю, среде, разбавителю, растворителю,

наполнителю и т.д.), который существенно не влияет на биологическую активность или эффективность активного ингредиента(ов) фармацевтической композиции и который не является избыточно токсичным для хозяина в концентрациях, в которых он применяется или вводится. В композиции также могут присутствовать другие фармацевтически приемлемые ингредиенты. Подходящие вещества и их применение для составления фармацевтически активных соединений хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st Edition. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, для дополнительного обсуждения фармацевтически приемлемых веществ и способов получения фармацевтических композиций различных типов).

Фармацевтическая композиция обычно составляется таким образом, чтобы быть совместимой с ее предполагаемым путем введения. Для перорального введения средства могут быть составлены путем объединения биологически активного средства с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители позволяют составлять средства по настоящему изобретению в виде порошка, таблетки, пилюли, капсулы, пастилки, жидкости, геля, сиропа, взвеси, суспензии и т.п. Признано, что некоторые фармацевтические композиции при пероральном введении должны быть защищены от переваривания. Это обычно достигается либо путем образования комплекса белка с композицией, чтобы сделать его устойчивым к кислотному и ферментативному гидролизу, либо путем упаковки белка в соответствующий устойчивый носитель, такой как липосома. Подходящие вспомогательные вещества для пероральных лекарственных форм включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон (PVP). Могут быть добавлены дезинтегранты, например, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Необязательно пероральные составы также могут быть составлены в солевом растворе или буферах для нейтрализации внутренних кислотных состояний или могут вводиться без каких-либо носителей.

Для введения путем ингаляции фармацевтические композиции могут быть составлены в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, фторуглерод или распылитель. Можно также использовать жидкий или сухой аэрозоль (например, сухие порошки, крупные пористые частицы и т.д.). Для местного применения

фармацевтическая композиция может быть составлена в виде подходящей мази, лосьона, геля или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях, подходящих для применения в таких композициях. Композиции, составленные для введения в глаза, могут  
5 быть составлены, например, с гиалуроновой кислотой.

Композиции, описанные в данном документе, можно вводить субъекту в различных формах в зависимости от выбранного пути введения, как будет понятно специалистам в данной области техники. Композиции, описанные в данном документе, можно вводить, например, любым путем, который позволяет композиции (например, частице липидно-  
10 полимерного композит, например, мицелле или LNP) достигать клеток-мишеней. Композицию можно вводить, например, перорально, местно, парентерально, интратекально, интрацеребровентрикулярно, интрапаренхиматозно, трансбуккально, сублингвально, назально, ректально, пластырем, насосом, чрескожно, подъязычно, вагинально, в глаза, в уши или назально, и с помощью фармацевтических композиций,  
15 составленных соответственно. Композицию можно вводить посредством ингаляции или распыления. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, ректальный и местный способы введения, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный путь, в глаза, в уши или назальный путь.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены как часть средства для доставки продукта питания, например, которое можно вводить в виде продукта питания или вместе с едой.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, содержат одно или несколько эфирных масел, например, масло чайного дерева,  
25 масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, масло дягиля, масло ладанума, петигрениевое масло померанца, петигрениевое масло апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика,  
30 масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигрениевое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, масло сосны обыкновенной, масло розмарина, масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод  
35 можжевельника, масло мелиссы, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна,

масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло мелиссы, масло белой пихты, масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления композиции включают множество эфирных масел (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 эфирных масел). В некоторых вариантах осуществления концентрация эфирного масса в композиции составляет от 0,01% до 95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены в виде глазных капель. В некоторых вариантах осуществления глазные капли содержат одно или несколько эфирных масел, например, от 0,01% до 95% по массе (например, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95%) композиции.

Как правило, дозировка фармацевтической композиции (например, биологически активного средства) может находиться в диапазоне от приблизительно 1 нг до приблизительно 1 г (например, от приблизительно 1 нг до приблизительно 10 нг, например, 2 нг, 3 нг, 4 нг, 5 нг, 6 нг, 7 нг, 8 нг, 9 нг, 10 нг, например, 10 нг – 100 нг, например, 20 нг, 30 нг, 40 нг, 50 нг, 60 нг, 70 нг, 80 нг, 90 нг, 100 нг, например, от приблизительно 100 нг до приблизительно 1 мкг, например, 200 нг, 300 нг, 400 нг, 500 нг, 600 нг, 700 нг, 800 нг, 900 нг, 1 мкг, например, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг, например, 1 мкг, 2 мкг, 3 мкг, 4 мкг, 5 мкг, 6 мкг, 7 мкг, 8 мкг, 9 мкг, 10 мкг, например, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 100 мкг, например, 20 мкг, 30 мкг, 40 мкг, 50 мкг, 60 мкг, 70 мкг, 80 мкг, 90 мкг, 100 мкг, например, 100 мкг – 1 мг, например, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг, 600 мкг, 700 мкг, 800 мкг, 900 мкг, 1 мг, например, от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, например, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, например, от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, например, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, например, от приблизительно 100 мг до приблизительно 1 г, например, 200 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг или 1 г).

Дозировку фармацевтической композиции (например, биологически активного средства) можно вводить на кг массы тела субъекта. Например, дозировка может составлять от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, например, приблизительно 0,02 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,03 мг/кг, 0,04 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,06 мг/кг, 0,07 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,08 мг/кг, 0,09 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг,

0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг или 100 мг/кг. Вышеуказанные дозировки можно вводить один раз в день, 5 неделю, месяц или год.

Дозировка композиций (например, композиции, содержащей биологически активное средство), описанных в данном документе, может варьироваться в зависимости от многих факторов, таких как фармакодинамические свойства средства, способ введения, возраст, состояние здоровья и вес реципиента, природа и выраженность симптомов, частота 10 лечения и тип сопутствующего лечения, если таковое имеется, а также скорость клиренса композиции у животного, подлежащего лечению. Композиции, описанные в данном документе, можно вводить первоначально в подходящей дозировке, которую можно корректировать по мере необходимости в зависимости от клинического ответа. В некоторых вариантах осуществления дозировка композиции (например, композиции, 15 содержащей биологически активное средство) представляет собой профилактически или терапевтически эффективное количество. Кроме того, понятно, что все дозировки можно вводить непрерывно или разделять на дозы, вводимые в течение заданного периода времени.. Композицию можно вводить, например, каждый час, день, неделю, месяц или год. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить непрерывно или 20 системно.

Композиции, описанные в данном документе, могут быть получены с использованием многостадийного процесса. В некоторых вариантах осуществления последовательность стадий процесса обеспечивает оптимальный размер частиц, полидисперсность, прозрачность раствора, рН, тоничность, распределение по размерам, 25 стабильность и загрузку биологически активного средства. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство гомогенизируют с полимером на первой стадии, например, при температуре от около 50 °С до приблизительно 70 °С, например, приблизительно 60 °С. На второй стадии раствор, содержащий липид и стерол, добавляют к гомогенизированной биологически активной и полимерной суспензии с помощью 30 иммерсионного введения (например, введения этанола).

### **Способы применения**

Композиции, описанные в данном документе, составлены для лечения заболевания или состояния (например, состояния глаз, например, воспаления, боли в глазах, 35 конъюнктивита, темных кругов под глазами, покраснения глаз, бактериальной инфекции

глаз, грибковой инфекции глаза, вирусной инфекции глаз, отека, неоваскуляризации, дефицита питательных веществ, дегенерации желтого пятна, глаукомы или повышенного глазного давления, боли, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, протозойной инфекции, тревожности, возбуждения, стресса, усталости, бессонницы, умственного истощения, потери памяти, отторжения органов, экземы, акне и кожной инфекции). В некоторых вариантах осуществления композиции используются для дополнительного питания. В некоторых вариантах осуществления композиции используются в рекреационных целях.

Композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены в виде глазных капель для лечения состояния глаз, такого как сухость глаз, воспаление, боль в глазах, конъюнктивит, темные круги под глазами, покраснение глаз, бактериальная инфекция глаза, грибковая инфекция глаза, вирусная инфекция глаза, дефицит питательных веществ, дегенерация желтого пятна, глаукома или повышенное глазное давление.

В некоторых вариантах осуществления композиции можно применять для лечения заболевания или состояния, выбранного из воспаления, боли, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, протозойной инфекции, тревожности, возбуждения, стресса, утомления, бессонницы, умственного истощения, потери памяти, отторжения органов, экземы, акне и кожной инфекции (например, эпидермофития стопы, стригущего лишая или зуда спортсмена).

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, можно вводить субъекту в виде иммуногенной композиции (например, вакцины). Биологически активное средство может включать иммуноген (например, компонент вакцины, например, ДНК-вакцину, РНК-вакцину или полипептидную вакцину). Иммуноген может представлять собой, например, полипептид или его фрагмент, вариант или аналог, нуклеиновую кислоту (например, ДНК или РНК) или другой компонент клетки. Композицию можно вводить субъекту для предупреждения возникновения заболевания или состояния или для снижения риска возникновения заболевания или состояния. Иммуногенную композицию можно вводить, например, местно, перорально, с помощью инъекции, сублингвально, трансбуккально, ректально, вагинально, в виде введения в глаза, в виде введения в уши, назально, с помощью ингаляции, посредством распыления или трансдермально. В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию вводят внутривенно, подкожно или внутримышечно.

Композиции можно вводить в глаз субъекта, в область, окружающую глаз субъекта, во внешнюю область глаза, в веко (например, во внешнюю область века, во внутреннюю область века) или в слезный проток.

Композиции можно вводить в виде глазных капель (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 глазных капель в день) в каждый пораженный глаз.

В некоторых вариантах осуществления композиции можно вводить субъекту для рекреационного применения. Композицию можно вводить субъекту, например, перорально, с помощью ингаляции, парентерально или местно для рекреационного применения, при необходимости.

Композиции можно вводить один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, пять раз в день, шесть раз в день, семь раз в день, восемь раз в день, девять раз в день, десять раз в день в день, одиннадцать раз в день, двенадцать раз в день, тринадцать раз в день, четырнадцать раз в день, пятнадцать раз в день, шестнадцать раз в день, восемнадцать раз в день, девятнадцать раз в день, двадцать раз в день, двадцать один раз в день, двадцать два раза в день, двадцать три раза в день или двадцать четыре раза в день. Композиции также можно вводить еженедельно, раз в две недели, раз в месяц или раз в два месяца. Композиции можно вводить перед сном или после сна.

В некоторых вариантах осуществления композиции вводят субъекту местно, перорально, с помощью инъекции, сублингвально, трансбуккально, ректально, вагинально, в виде введения в глаза, в виде введения в уши, назально, с помощью ингаляции, посредством распыления или трансдермально.

## 20 Примеры

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать специалистам в данной области техники описание того, как композиции и способы, описанные в данном документе, могут осуществляться, изготавливаться и оцениваться, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатель считает своим изобретением.

### Пример 1. Получение фосфолипидных предварительных липосом

Проводили получение и визуальную характеристику фосфолипидных липосомальных композиций. Получали три варианта составов, Fa1, Fa2 и Fa3, с использованием 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), каннабидиола (CBD) и необязательно холестерина. Fa1 получали путем смешивания DSPC (1 мг/мл), CBD (30 мг/мл) и холестерина (0,37 мг/мл) в этаноле с последующим введением в деионизированную воду (таблица 1). Fa2 получали путем смешивания DSPC (1 мг/мл) и CBD (30 мг/мл) в этаноле и введения его в деионизированную воду. Fa3 получали путем

смешивания DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл) и холестерина (0,73 мг/мл) в этаноле с последующим введением в деионизированную воду.

**Таблица 1.** Предварительные липосомальные составы Fa.

№ состава	Содержание состава	Метод
Fa1	DSPC 1 мг/мл, CBD 30 мг/мл и Chol 0,37 мг/мл (15 мол.% DSPC)	Введение этанола
Fa2	DSPC 1 мг/мл, CBD 30 мг/мл	Введение этанола
Fa3	DSPC 2 мг/мл, CBD 30 мг/мл и Chol 0,73 мг/мл (15 мол.% DSPC)	Введение этанола

5

Визуальная характеристика липосомальных суспензий Fa1, Fa2 и Fa3 показала, что все суспензии имеют мутный вид и некоторые осадки (таблица 2). Относительное количество липосом качественно характеризовали с помощью световой микроскопии (фиг. 1), и было обнаружено, что в процессе составления Fa3 образуется наиболее высокая концентрация липосом.

10

**Таблица 2.** Внешние характеристики предварительных липосомальных составов Fa.

№ состава	Наблюдение
Fa1	Мутная суспензия с осадком
Fa2	Мутная суспензия с осадком
Fa3	Мутная суспензия с осадком

### **Пример 2. Эффект температуры на фосфолипидные предварительные липосомы**

15

Для преодоления осаждения, наблюдаемой в экспериментах с препаратами Fa, получали липосомальные суспензии с различными температурными условиями. Оценивали эффект температуры водного растворителя на растворение и внешний вид липосомальных суспензий. Три состава Fb1, Fb2 и Fb3 получали, как показано в таблице 3. Fb1 получали в деионизированной воде при комнатной температуре (20 °С) и этаноле при 4 °С. Этанольный раствор, содержащий DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл) и холестерин (0,73 мг/мл, 15 мол.% DSPC), вводили в воду с помощью методики иммерсионного введения. Полученная суспензия имела мутный вид с осадком CBD и недиспергированным липидом. Fb2 получали с использованием деионизированной воды при 20 °С с последующим введением с помощью воздуха DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл) и холестерина (0,73 мг/мл, 15 мол.%

20

DSPC). Полученная суспензия также имела мутный вид с осадками CBD и недиспергированного липида. Fb3 получали с использованием деионизированной воды при 20 °С с последующим введением CBD и недиспергированного липида. Fb3 имел мутный вид с наблюдаемыми осадками CBD и недиспергированного липида. (Фиг. 2)

5

**Таблица 3.** Температура воды и метод введения этанола, используемые для составов Fb.

№ состава	Метод
Fb1	Вода (20 °С), этанол (4 °С), иммерсионное введение
Fb2	Введение с помощью воздуха, вода (20 °С)
Fb3	Иммерсионное введение, вода (20 °С)

### Пример 3. Эффект концентрации CBD и способ получения

10 Получение составов липидных наночастиц (Fc1-Fc9, таблица 4) выполняли для изучения эффекта концентрации каннабидиола (CBD), температуры и метода гомогенизации на внешний вид, размер частиц и дзета-потенциал наночастиц в суспензиях.

**Таблица 4.** Составы с (Fc) CBD, инкапсулированные в липидные наночастицы, полученные при комнатной температуре (20 °С) или при 60 °С.

15

№ состава	Содержание состава	Температура и гомогенизация
Fc1	DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	При нагревании (60 °С)
Fc2	DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	Комнатная темп. (20 °С)
Fc3	DSPC (2 мг/мл), CBD (2 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	Комнатная темп. (20 °С)
Fc4	DSPC (2 мг/мл), CBD (2 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	При нагревании (60 °С)
Fc5	DSPC (2 мг/мл), CBD (2 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	Гомогенизированные и комнатная темп. (20 °С)
Fc6	DSPC (2 мг/мл), CBD (2 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	При нагревании (60 °С) и по каплям
Fc7	CBD (2 мг/мл) (контроль)	Комнатная темп. (20 °С)

Fc8	DSPC (2 мг/мл), CBD (2 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	Гомогенизированные и при нагревании (60 °C)
Fc9	DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	При нагревании (60 °C) и по каплям

В составах использовали две концентрации CBD: 2 мг/мл и 30 мг/мл, в то время как концентрация 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC) была постоянной для всех составов и составляла 2 мг/мл. Концентрацию холестерина также поддерживали постоянной при уровне 0,73 мг/мл (15 мол.% DSPC). Fc1 и Fc4 представляли собой составы, которые напрямую сравнивают концентрацию CBD, в то время как условия получения были одинаковыми, например, температура и концентрации DSPC и холестерина. Также оценивали эффект температуры. Fc1-Fc4 исследовали разницу во внешних характеристиках суспензии, осадках, размере частиц и дзета-потенциале либо при комнатной температуре (20 °C), либо при повышенной температуре (60 °C) (таблица 5 и Фиг. 3-4). Гомогенизацию суспензии проводили в составах Fc5 и Fc8 либо при 20°C (Fc5), либо при 60°C (Fc8). Визуальный осмотр внешних характеристик суспензии, исследование осадков, размер частиц и дзета-потенциал осуществляли либо при комнатной температуре (20 °C), либо при повышенной температуре (60 °C) (таблица 5 и Фиг. 3-4). В составах Fc6 и Fc9 исследовали влияние концентрации CBD, 2 мг/мл и 30 мг/мл, на внешние характеристики суспензии, осадки, размер частиц и дзета-потенциал наночастиц, когда суспензию выдерживали при 60 °C, а CBD добавляли по каплям (таблица 5 и Фиг. 3-4). Состав Fc7 представлял собой контрольный состав, содержащий только лекарственное средство.

**Таблица 5.** Визуальные характеристики и наличие осадков составов Fc1-Fc9.

№ состава	Визуальные наблюдения
Fc1	Непрозрачная/мутная суспензия с осадком
Fc2	Непрозрачная/мутная суспензия с осадком
Fc3	Полупрозрачная/молочная/менее мутная суспензия с меньшим количеством осадка
Fc4	Полупрозрачная/молочная/менее мутная суспензия с меньшим количеством осадка
Fc5	Полупрозрачная/молочная/менее мутная суспензия с меньшим количеством осадка

Fc6	Полупрозрачная/молочная/менее мутная суспензия с меньшим количеством осадка
Fc7	Полупрозрачная/менее мутная суспензия с кристаллическим осадком
Fc8	Полупрозрачная/молочная/менее мутная суспензия с меньшим количеством осадка
Fc9	Мутная суспензия с осадком

Размер частиц составов Fc1-Fc9 оценивали как средний эффективный диаметр (нм) и среднюю полидисперсность с пределами стандартного отклонения (Фиг. 3). Наименьший размер наночастиц наблюдали у состава Fc1. Способ получения составов Fc1 и Fc4 отличался только используемой концентрацией CBD. Более высокая концентрация CBD приводила к более крупным частицам, вероятно, вследствие незахваченных частиц CBD, что согласуется с наибольшим размером частиц, наблюдаемым в составе Fc7. Способ получения состава Fc1 также приводил к получению смеси более мелких липидных наночастиц и более крупных незахваченных частиц CBD, что отражает большую полидисперсность, наблюдаемую в Fc1. Состав Fc4 продемонстрировал оптимальный метод продолжения работы с учетом наименьшего размера наночастиц и низкого значения полидисперсности (Фиг. 3).

Дзета-потенциал также измеряли для составов Fc1-Fc9 (Фиг. 4). Регистрировали средний дзета-потенциал в мВ вместе со стандартным отклонением (S.D.) из трехкратных измерений, где каждое зарегистрированное измерение представляет собой среднее значение 10 прогонов. Значение дзета-потенциала состава Fc4 составляло -0,05 мВ, при этом S.D. составляло 0,09, что согласуется с выбором Fc4 в качестве оптимального состава, поскольку он подтверждает, что CBD был загружен в наночастицы, а поверхностный заряд наночастиц близок к нейтральному.

20

#### **Пример 4. Эффект полуксамера на состав полимерных частиц**

Эффект концентрации полуксамера на прозрачность суспензии, количество осадка, размер частиц, pH суспензии и вязкость суспензии исследовали с использованием PLURONIC® F127 в качестве полуксамера. Мицеллярные составы Fd1-Fd6 готовили с использованием 0,5 г/100 мл CBD и гомогенизировали при наиболее низкой скорости гомогенизатора в течение 2 минут. Концентрация PLURONIC® F127 варьировалась от 1% до 10% масс./об. для составов от Fd1 до Fd6 соответственно, как показано в таблице 6.

25

**Таблица 6.** Составы мицелл PLURONIC® F127 с CBD.

<b>№ состава</b>	<b>Компоненты состава</b>	<b>Метод</b>
Fd1	1% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)
Fd2	2% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)
Fd3	3% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)
Fd4	4% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)
Fd5	5% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)
Fd6	10% F127 + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 минут (скорость: наиболее низкая)

Все составы Fd1-Fd6 имели полупрозрачный внешний вид (Фиг. 5-6), в отличие от мутного внешнего вида, наблюдаемого у наночастиц, состоящих только из липидов.

- 5 Наблюдали различное количество осадка, которое коррелировало с используемой концентрацией PLURONIC® F127 (таблица 7).

**Таблица 7.** Наблюдаемая прозрачность мицеллярной суспензии и наличие осадков.

<b>№ состава</b>	<b>Визуальные характеристики и наблюдение за осадками</b>
Fd1	Полупрозрачная молочная суспензия, осадок
Fd2	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fd1, меньше осадка, чем в Fd1
Fd3	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fd2, меньше осадка, чем в Fd2
Fd4	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fd3, меньше осадка, чем в Fd3
Fd5	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fd4, меньше осадка, чем в Fd4
Fd6	Прозрачный, минимальный осадок

Суспензии с более высоким содержанием PLURONIC® F127 показали более высокую прозрачность, а также меньшее количество осадка, что указывает на эффект PLURONIC® F127 в отношении растворения CBD (Фиг. 5-6). Размер частиц характеризовали, и все составы приводили к образованию мицелл одинакового размера, составляющему менее 50 нм (Фиг. 7). pH и вязкость составов Fd1-Fd6 измеряли и сравнивали с двумя коммерчески доступными растворами глазных капель, THEALOZ® DUO и NYABAK® (Фиг. 8-9). Все составы PLURONIC® F127, за исключением Fd3, имели значения pH, близкие к нейтральному pH. Fd3 показал более низкий pH, более близкий к 6,2 (Фиг. 8). Вязкость также была ниже, чем у коммерчески доступных растворов глазных капель для всех составов Fd, кроме одного. Fd10 имел значительно более высокую вязкость, что можно объяснить тем, что он является составом с самой высокой концентрацией CBD (Фиг. 9). Стабильность Fd1-Fd6 также характеризовалась в день получения и после 30 дней хранения либо при комнатной температуре (20 °C), либо при 4 °C (Фиг. 10).

15

#### **Пример 5. Состав частиц липидно-полимерного композита**

Частицы липидно-полимерного композита получали с концентрациями PLURONIC® F127 в 1%, 3% и 5% масс./об., с концентрацией CBD 0,5%, с 2 мг/мл 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC) и 0,73 мг/мл холестерина в составах Fe1-Fe9 (таблица 8). Характеристика составов Fe включала визуальный контроль прозрачности и наличия осадков, размера частиц и полидисперсности, pH суспензии, тоничности суспензии, распределения размеров и стабильности размеров после 19 дней хранения. Составы Fe1, Fe4 и Fe7 гомогенизировали со всеми компонентами при 60 °C с добавлением DSPC и холестерина в суспензионную смесь путем введения этанола. Составы Fe2, Fe5 и Fe8 получали в две стадии. Сначала PLURONIC® F127 гомогенизировали с CBD с последующим добавлением DSPC и холестерина посредством введения этанола. Составы Fe3, Fe6 и Fe9 также получали в две отдельные стадии. Сначала PLURONIC® F127 гомогенизировали с CBD. Затем порошкообразную смесь DSPC и холестерина добавляли непосредственно к суспензии PLURONIC® F127-CBD при 60 °C. При визуальном осмотре все суспензии были полупрозрачными (таблица 9 и Фиг. 11). Составы Fe1, Fe4 и Fe7 имели молочный вид с менее молочным внешним видом с повышенной концентрацией PLURONIC® F127

30

**Таблица 8.** Состав частиц липидно-полимерного композита.

<b>№ состава</b>	<b>Компоненты состава и способ получения</b>
Fe1	Гомогенизированный 1 % F127, 0,5% CBD и липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe4	Гомогенизированный 3 % F127, 0,5% CBD и липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe7	Гомогенизированный 5 % F127, 0,5% CBD и липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe2	Гомогенизированный 1% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe5	Гомогенизированный 3% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe8	Гомогенизированный 5% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С
Fe3	Гомогенизированный 1% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), порошок добавленный посредством введения этанола при 60 °С.
Fe6	Гомогенизированный 3% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), порошок добавленный посредством введения этанола при 60 °С.
Fe9	Гомогенизированный 5% F127 + 0,5% CBD. Липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), порошок добавленный посредством введения этанола при 60 °С.

Составы Fe2 и Fe5 также продемонстрировали снижение образования осадка и появление молочного цвета при повышении концентрации PLURONIC® F127. Fe8 оказался прозрачным и не имел заметных осадков (таблица 9 и Фиг. 11). Составы Fe3, Fe6 и Fe9 также имели молочный вид (Фиг. 11) с мягким/мутным осадком, наблюдаемым в Fe6 и Fe9.

**Таблица 9.** Наблюдаемая прозрачность состава Fe и наличие осадков.

<b>№ состава</b>	<b>Компоненты состава и способ получения</b>
Fe1	Полупрозрачная суспензия молочного цвета с осадком (менее Fe3, Fe6 и Fe9)
Fe4	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fe1, с осадком

№ состава	Компоненты состава и способ получения
	(меньше, чем Fe3, Fe6 и Fe9)
Fe7	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fe4, с осадком (меньше, чем Fe3, Fe6 и Fe9)
Fe2	Прозрачный и молочный с осадком
Fe5	Прозрачный и молочный, без осадка
Fe8	Прозрачный, без осадка
Fe3	Полупрозрачная молочная суспензия с осадком
Fe6	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fe3, с мягким/мутным осадком
Fe9	Полупрозрачная, менее молочная, чем суспензия Fe6, с мягким/мутным осадком

В составах Fe1, Fe4 и Fe7 размер частиц и полидисперсность снижались с возрастанием концентрации PLURONIC®. Эта тенденция наблюдалась и в составах Fe2, Fe5 и Fe8. В составах Fe3, Fe6 и Fe9 концентрация PLURONIC® не коррелировала с размером частиц. Потенциально это было связано со снижением растворения DSPC и холестерина при их непосредственном добавлении в виде порошка (Фиг. 12). Значения разброса частиц для всех составов находились в диапазоне от примерно 1,00 до 1,60 (Фиг. 12), в то время как полидисперсность была наиболее низкой для частиц в составе Fe5. В целом составы Fe2, Fe5 и Fe8 имели самый низкий средний размер частиц. pH во всех 5 составах был близким к нейтральному pH (Фиг. 13). Также измеряли и сравнивали тоничность составов с солевым контрольным раствором, суспензиями только PLURONIC® F127 и CBD и с коммерчески доступными растворами глазных капель NYABAK® 0,15% и THEALOZ® DUO (Фиг. 14). Распределение по размерам характеризовали для всех составов, показывающих две популяции размеров частиц. Составы Fe5 и Fe8 показали 10 сниженное содержание популяции частиц большего размера по сравнению с популяцией частиц меньшего размера. Стабильность Fe1-Fe6 также характеризовалась в день получения и после 19 дней хранения либо при комнатной температуре (20 °C), либо при 4 °C (Фиг. 15). Все составы показали стабильную размерную стабильность через 19 дней либо при комнатной температуре (20 °C), либо при 4 °C, за исключением Fe1 и Fe9. Визуальный 15 осмотр всех составов выполняли через 19 дней после получения с изменением цвета от минимального до умеренного на оранжевый/розовый оттенок для всех составов, хранящихся при комнатной температуре. Составы, хранившиеся при 4 °C, не имели заметных изменений цвета или внешнего вида со дня получения (таблица 10).

**Таблица 10.** Изменение цвета составов Fe.

<b>№ состава</b>	<b>Наблюдение через 19 дней после получения при хранении при 20 °С</b>
Fe1	минимальное изменение цвета на оранжевый/розовый
Fe4	минимальное изменение цвета на оранжевый/розовый
Fe7	минимальное изменение цвета на оранжевый/розовый
Fe2	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый
Fe5	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый
Fe8	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый
Fe3	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый
Fe6	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый
Fe9	отсутствие изменения цвета на оранжевый/розовый

**Пример 6. Оптимизация метода для выбранных составов**

5 Выбор составов дополнительно оптимизировали (таблица 11). Получали двойные повторности каждого состава Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2 и характеризовали размер частиц и полидисперсность (Фиг. 16). Составы Fd5, Fe5 и Fe8 приводили к образованию оптимального размера частиц и полидисперсности.

10 **Таблица 11.** Составы для оптимизации частиц липидно-полимерного композита.

<b>№ состава</b>	<b>Состав</b>	<b>Метод</b>
Fd5	F127 5% + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 мин
Fd5	F127 5% + 0,5% CBD	Гомогенизация в течение 2 мин
Fe5	F127 3% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 с/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч
Fe5	F127 3% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 с/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч
Fe8	F127 5% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 с/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч

Fe8	F127 5% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 г/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч, гомогенизация 2 мин
Fe2	F127 1% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 г/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч, гомогенизация 2 мин
Fe2	F127 1% + 0,5% CBD + липиды	Гомогенизация в течение 2 мин, введение этанола 7 г/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч, гомогенизация 2 мин

### Пример 7. Эффект PLURONIC® F127 и концентрации липидов в отношении растворимости CBD

5 CBD имеет очень низкую растворимость в воде и высокую липофильность, что придает ему 2 класс классификации по системе биофармацевтической классификации (BCS). Такая низкая растворимость в воде представляет собой проблему для биодоступности CBD при введении фармацевтических средств. Для индивидуума в состоянии натощак пероральная биодоступность CBD составляет всего около 6%. Цель  
10 этого исследования состояла в том, чтобы исследовать эффект в отношении растворимости CBD в присутствии возрастающих концентраций PLURONIC® F127, а также возрастающих концентраций липидов DSPC и холестерина вместе с комбинациями PLURONIC® F127, DSPC и холестерина.

15 PLURONIC® F127, 18:0 DSPC (1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин) и холестерин (овечья шерсть) получали от Sigma Aldrich. Каннабидиол (CBD) был предоставлен MaxBiotech. Составы, содержащие PLURONIC® F127 в концентрациях 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15% масс./об., получали путем растворения PLURONIC® F127 в дистиллированной воде. Для получения составов PLURONIC® F127 в этих концентрациях составы перемешивали на нагретой магнитной мешалке при 34 °С. Исходные составы  
20 липидов для введения этанола получали с использованием DSPC в этаноле в концентрациях 2, 4, 8 и 16 мг/мл и холестерина в этаноле в концентрациях 0,73, 1,46, 2,92 и 5,84 мг/мл.

### Методы

#### *Насыщенная растворимость CBD*

25 Для определения насыщенной растворимости CBD в присутствии PLURONIC® F127 составы PLURONIC® получали, как указано выше. К каждому составу добавляли

избыток CBD и оставляли перемешиваться в течение ночи на магнитной мешалке при комнатной температуре (Фиг. 17). Для того, чтобы увидеть, как добавление липидов влияет на насыщенную растворимость, липиды добавляли к 5% PLURONIC® F127, содержащему избыток CBD, с использованием метода введения этанола. Для этого иглу 19G погружали в перемешиваемый состав и вводили 8,11% (объем конечного объема образца) исходной липидного состава со скоростью 750 мкл/7 с. Каждый состав в этой временной точке затем оставляли перемешиваться в течение ночи, как указано выше. На следующий день составы фильтровали с использованием шприцевых фильтров 0,45 мкм, и количество растворенного CBD определяли количественно с помощью жидкостной хроматографии высокого давления.

#### *Определение эффекта повышения концентрации липидов*

Объем 20 мл (v1) использовали в качестве целевого конечного объема при исследовании эффекта липидов в системе. Для исследования эффекта повышения концентрации липидов на мицеллярную систему использовали два метода. В первом CBD добавляли перед введением этанола, а во втором CBD добавляли после введения этанола и после испарения этанола из системы.

Различные липидные растворы получали, как указано выше, в этаноле. Избыток CBD добавляли к 20 мл (v1) 5% PLURONIC® F127 и перемешивали на магнитной мешалке, а состав доводили до температуры 45-60 °С. При перемешивании на горячей плите в составы PLURONIC® добавляли липиды с использованием метода введения этанола. Иглу 19G погружали в перемешиваемую композицию и вводили 1,62 мл (8,11% об./об. (v2)) исходной липидной композиции со скоростью около 750 мкл/7 сек. В данном документе  $v2=(v1/100) \times 8,11$ . Для выпаривания этанола составы оставляли открытыми, перемешивали на горячей плите в течение 2 часов при 45 °С и после этого перемешивали в течение ночи без покрытия при комнатной температуре.

Другой метод проверки влияния включения более высоких концентраций липидов, CBD, включали после введения этанола. Этот метод был аналогичен методу, описанному в предыдущем разделе, с той разницей, что введение этанола для включения липидов выполняли до добавления CBD. После введения этанола составы оставляли открытыми для перемешивания при 45 °С в течение 2 часов, а затем при комнатной температуре в течение ночи для испарения этанола. На следующий день к составам добавляли избыток CBD и перемешивали.

Содержание CBD определяли путем разбавления образцов ацетонитрилом (ACN) (при необходимости) и последующего их анализа с помощью HPLC (ВЭЖХ).

Калибровочную кривую и количественный анализ образца проводили с использованием системы Agilent Infinity 1260. Колонку Eclipse Plus C18, 4,6 x 150 мм, 3,5 мкм, приобретали в Phenomenex. Используемой подвижной фазой была смесь АСН:вода (82:18 об./об.). Анализ HPLC проводили при комнатной температуре при скорости потока 1 мл/мин и объеме введения 20 мкл. УФ-детектор для анализа HPLC устанавливали при 220 нм. Размер частиц и полидисперсность определяли с помощью системы динамического светорассеяния Brookhaven.

## Результаты

10 PLURONIC® F127 способен существенно повысить растворимость CBD в воде, что повысит проницаемость и, следовательно, биодоступность CBD при пероральном введении. Наблюдали пиковые концентрации CBD, составлявшие приблизительно 2% масс./об., в составах, содержащих PLURONIC® F127 от 7% до 11% (Фиг. 18). При визуальной характеристике с помощью TEM частиц, полученных в составах, наблюдали 15 плотно упакованные мицеллы размером от 20 до 30 мкм в суспензиях 5% PLURONIC® F127 (Фиг. 19). В суспензиях, содержащих только липиды (DSPC:Chol; (0,21:0,19 ММ)) наблюдали присутствие двух различных типов структур, малых и диффузных сферических структур и крупных комковидных структур (Фиг. 19). В суспензиях 5% PLURONIC® F127 + DSPC:Chol (0,21:0,19 мМ)) наблюдали две отличительные особенности: 20 плотно упакованные структуры с размером частиц 20-30 мкм, а также однослойная и многослойная структура с более мелкими мицеллами, инкапсулированными внутри них.

### *Характеристика составов с добавлением CBD перед введением этанола*

Характеризовали составы с добавлением CBD перед введением этанола. Регистрировали внешние характеристики составов (таблица 12). Три состава, содержащие 25 повышенные концентрации липидов в воде, в отсутствие PLURONIC® F127 и с добавлением CBD перед введением этанола, показали мутный вид.

**Таблица 12. Визуальная характеристика составов с добавлением CBD перед введением этанола**

Состав	Наблюдение (после фильтрации)
DSPC:Chol 0,41:0,38 мМ (вода)	Слегка мутный
DSPC:Chol 0,82:0,76 мМ (вода)	Более мутный, чем указано выше
DSPC:Chol 1,64:1,51 мМ (вода)	Более мутный, чем указано выше

30

DSPC:Chol 0,41:0,38 мМ (5% F127)	Мутный, осадок (после ночного стояния), розовый оттенок
DSPC:Chol 0,82:0,76 мМ (5% F127)	Более мутный, чем указано выше, осадок (после ночного стояния), розовый оттенок
DSPC:Chol 1,64:1,51 мМ (5% F127)	Более мутный, чем указано выше, осадок (после ночного стояния), розовый оттенок

Когда PLURONIC® F127 включали в состав в количестве 5% масс./об., внешний вид всех трех различных композиций (таблица 12) был мутным, с заметными осадками и с розовым оттенком. Также характеризовали размер частиц и полидисперсность составов (Фиг. 20).

- 5 Размер частиц был выше без PLURONIC® F127, а в составах, содержащих PLURONIC® F127, размер частиц возрастал при возрастании концентрации липидов (Фиг. 20). Также измеряли рН составов без существенных различий в рН в присутствии или в отсутствие PLURONIC® F127 (Фиг. 21).

- 10 Характеризовали количество CBD, растворенного в составах с PLURONIC® F127 и без PLURONIC® F127 (Фиг. 22). Наблюдали значительную разницу в количестве растворенного CBD, когда PLURONIC® F127 включали в составы. Концентрация липидов в составах не оказывала эффекта на степень растворимости CBD в чисто водных растворах (Фиг. 22).

- 15 *Характеристика составов с добавлением CBD после введения этанола*

Составы с CBD, добавленные после введения этанола. Регистрировали внешние характеристики составов (таблица 13). Три состава, содержащие повышенные концентрации липидов в воде, в отсутствие PLURONIC® F127 и с добавлением CBD перед введением этанола, показали мутный вид.

20

**Таблица 13. Визуальная характеристика составов с добавлением CBD после введения этанола**

Состав	Наблюдение (после фильтрации)
DSPC:Chol 0,41:0,38 мМ (вода)	Слегка мутный
DSPC:Chol 0,82:0,76 мМ (вода)	Более мутный, чем указано выше
DSPC:Chol 1,64:1,51 мМ (вода)	Более мутный, чем указано выше
DSPC:Chol 0,41:0,38 мМ (5% F127)	Мутный, осадок (после ночного стояния)
DSPC:Chol 0,82:0,76 мМ (5% F127)	Более мутный, чем указано выше, осадок (после

	ночного стояния)
DSPC:Chol 1,64:1,51 мМ (5% F127)	Более мутный, чем указано выше, осадок (после ночного стояния)

Когда PLURONIC® F127 включали в составы при 5% масс./об., внешний вид всех трех различных составов (таблица 13) был мутным, с заметными осадками, но без розового оттенка, наблюдаемого при введении этанола после добавления CBD. Также характеризовали размер частиц и полидисперсность составов (Фиг. 23). Размер частиц был выше без PLURONIC® F127, а в составах, содержащих PLURONIC® F127, размер частиц возрастал при возрастании концентрации липидов (Фиг. 23). Также измеряли pH составов без существенных различий в pH в присутствии или в отсутствие PLURONIC® F127 (Фиг. 24).

Характеризовали количество CBD, растворенного в составах с PLURONIC® F127 и без PLURONIC® F127 (Фиг. 25). Наблюдала значительную разницу в количестве растворенного CBD, когда PLURONIC® F127 включали в составы. Концентрация липидов в составах не оказывала эффекта на степень растворимости CBD в чисто водных растворах (Фиг. 25).

## Обсуждение

Как показано в этом эксперименте, PLURONIC® F127 мог существенно повышать растворимость CBD в воде. Изображения ТЕМ показывают, что включение липидов в составы PLURONIC®, содержащие CBD, приводит к образованию однослойных и многослойных липосом, которые, по-видимому, содержат мицеллы внутри себя. Эти гибридные системы будут способствовать усилению поглощения CBD при пероральном введении. Хотя повышение концентрации липидов могло привести к повышению концентрации этих систем, состоящих из нескольких частиц, наблюдается умеренное повышение растворимости CBD по сравнению с PLURONIC® отдельно. Однако гибридные частицы, содержащие покрытые липидом мицеллы, могут функционировать, экранируя мицеллы внутри и, таким образом, сохраняя мицеллярную целостность при разбавлении состава, что может иметь место при введении. Еще одно интересное наблюдение в отношении концентраций DSPC:Chol 1:64:1,51 заключалось в том, что частицы значительно большего размера (двойного размера) образовывались при использовании способа, при котором введение этанола выполняется после включения CBD в систему. Это может означать, что такой порядок включения CBD и введения этанола приводит к большему захвату мицелл внутри липосом и или большему захвату

лекарственных средств внутри гибридных частиц композита.

### **Другие варианты осуществления**

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами  
5 осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и  
настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применения или адаптации  
настоящего изобретения, следуя, в целом, принципам настоящего изобретения и включая  
такие отклонения от настоящего изобретения, которые входят в известную или обычную  
практику в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть  
10 применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует  
в объеме формулы изобретения. Другие варианты осуществления находятся в пределах  
формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.
2. Композиция по п. 1, причем указанное биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.
3. Композиция по п. 1, причем указанное биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, вакцину, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.
4. Композиция по п. 3, причем указанное эфирное масло включает масло чайного дерева, масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, масло дягиля, масло лабданума, петигрениевое масло померанца, петигрениевое масло апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика, масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигрениевое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, масло сосны обыкновенной, масло розмарина, масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод можжевельника, масло Melissa, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна, масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло Melissa, масло белой пихты, масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию.

5. Композиция по п. 4, причем указанная концентрация эфирного масла составляет от 0,01% до 95% по массе.
6. Композиция по любому из пп.1-5, содержащая множество эфирных масел.
7. Композиция по п. 6, причем указанное множество эфирных масел включает от 2 до 10 эфирных масел.
8. Композиция по любому из пп.6-7, причем указанная концентрация множества эфирных масел составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 95% по массе.
9. Композиция по любому из пп.1-8, причем указанная композиция составлена в виде состава для глазных капель.
10. Композиция по любому из пп. 1-9, причем указанный блок-сополимер представляет собой полуксамер.
11. Композиция по любому из пп. 1-10, причем указанное массовое соотношение полуксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.
12. Композиция по любому из пп. 1-11, причем указанный липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.
13. Композиция по п. 12, причем указанный липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.
14. Композиция по любому из пп. 1-13, причем указанная концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.
15. Композиция по любому из пп. 1-14, причем указанный стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.
16. Композиция по любому из пп. 1-15, причем указанная концентрация стерола составляет

от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.

17. Композиция по любому из пп. 1-16, причем указанное массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

18. Способ обеспечения биологически активного средства субъекту, включающий введение субъекту множества частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат полимер, липид и стерол, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер от 10 нм до 1000 нанометров.

19. Способ по п. 18, причем указанное биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

20. Способ по п. 18, причем указанное биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, вакцину, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

21. Способ по любому из пп. 18-20, причем указанная доза каннабиноида составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг.

22. Способ по любому из пп. 18-21, причем указанный блок-сополимер представляет собой поллоксамер.

23. Способ по любому из пп. 18-22, причем указанное массовое отношение поллоксамера и биологически активного средства составляет от приблизительно 2 до приблизительно 15.

24. Способ по любому из пп. 18-23, причем указанный липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

25. Способ по п. 24, причем указанный липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.
26. Способ по любому из пп. 18-25, причем указанная концентрация липидов составляет от 0,1 до 10 мол.%.
27. Способ по любому из пп. 18-26, причем указанный стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.
28. Способ по любому из пп. 18-27, причем указанная концентрация стерола составляет от 5 до 50 мол.% от общей липидной композиции.
29. Способ по любому из пп. 18-28, причем указанное массовое отношение стерола к липиду составляет от 0,01 до 0,50.
30. Способ по любому из пп. 18-29, причем указанный способ введения осуществляется местно, перорально, с помощью инъекции, сублингвально, трансбуккально, ректально, вагинально, в виде введения в глаза, в виде введения в уши, назально, с помощью ингаляции, посредством распыления или трансдермально.
31. Способ получения множества частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров, при этом способ включает гомогенизацию биологически активного средства с полимером с получением гомогенизированного раствора и введение липида и стерола в гомогенизированный раствор.
32. Способ по п. 31, причем указанное биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.
33. Способ по любому из пп. 31-32, причем указанное биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид,

антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопаразитарное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, иммуноген, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропופол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

34. Способ по любому из пп. 31-33, причем указанный блок-сополимер представляет собой поллоксамер.

35. Способ по любому из пп. 31-34, причем указанное массовое соотношение поллоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.

36. Способ по любому из пп. 31-35, причем указанный липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

37. Способ по любому из пп. 31-36, причем указанный липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.

38. Способ по любому из пп. 31-37, причем указанная концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

39. Способ по любому из пп. 31-38, причем указанный стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.

40. Способ по любому из пп. 31-39, причем указанная концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.

41. Способ по любому из пп. 31-40, причем указанное массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

42. Способ применения в рекреационных целях, включающему введение субъекту композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-

полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

43. Способ лечения синдрома сухого глаза, воспаления, боли в глазах, конъюнктивита, темных кругов под глазами, покраснения глаз, бактериальной инфекции глаз, грибковой инфекции глаз, вирусной инфекции глаз, отека, неоваскуляризации, дефицита питательных веществ, дегенерации желтого пятна, глаукомы или повышенного внутриглазного давления, при этом способ включает введение в глаза субъекта композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующего биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

44. Способ лечения заболевания или состояния, выбранного из воспаления, боли, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, протозойной инфекции, тревожности, возбуждения, стресса, усталости, бессонницы, умственного истощения, потери памяти, отторжения органов, экземы, акне и кожной инфекции, при этом способ включает введение субъекту композиции, содержащей множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, при этом частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида, анионного липида и стерола, при этом множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров.

45. Способ по любому из пп. 42-44, причем указанное биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

46. Способ по любому из пп. 42-44, причем указанное биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, противовоспалительное средство, противопротозойное средство,

стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, эфирное масло, иммуноген, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропифол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

47. Способ по п. 46, причем указанное эфирное масло включает масло чайного дерева, масло мирры, масло эвкалипта, масло гвоздики, масло лаванды, масло мяты перечной, масло римской ромашки, масло немецкой ромашки, масло ладана, масло бессмертника, масло кипариса, масло дягиля, масло лабданума, петигрениевое масло померанца, петигрениевое масло апельсина, масло бергамота, масло сладкого апельсина, масло пальмарозы, масло железной коры с ароматом лимона, масло майчанга, масло базилика, масло сладкого майорана, масло герани, масло пачули, масло валерианы, масло сандалового дерева, петигрениевое масло нероли, масло грейпфрута, масло кориандра, масло цитронеллы, масло черной мяты перечной, масло карамельной камеди, масло веток можжевельника, масло мяты колосовой, масло сосны обыкновенной, масло розмарина, масло шалфея, масло имбиря, масло лимона, масло мандарина, масло тмина, масло ягод можжевельника, масло мелиссы, масло мирта, масло равенсары, масло сладкого тимьяна, масло бессмертника, масло мануки, масло карликовой сосны, масло орегано, масло ветивера, масло мелиссы, масло белой пихты, масло кассии, масло лемонграсса, масло лайма, масло грушанки, масло фенхеля, масло иланг-иланга или их комбинацию.

48. Способ по п. 47, причем указанная концентрация эфирного масла составляет от 0,01% до 95% по массе.

49. Способ по любому из пп. 42-48, причем указанная композиция содержит множество эфирных масел.

50. Способ по п. 49, причем указанное множество эфирных масел включает от 2 до 10 эфирных масел.

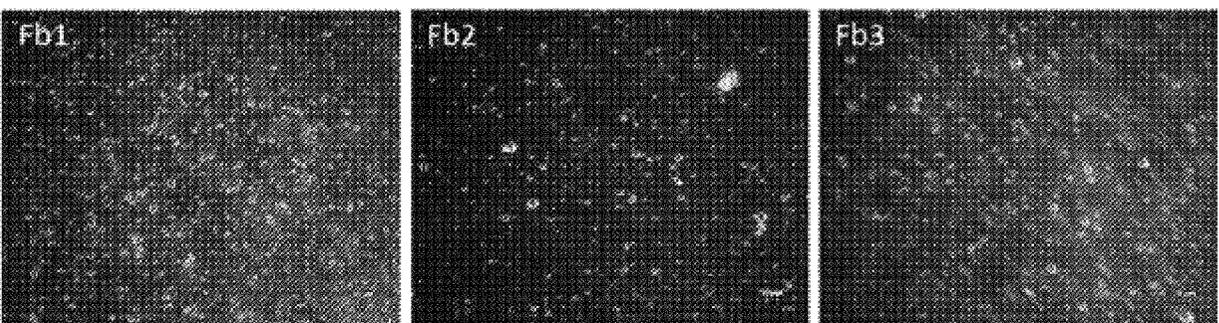
51. Способ по п. 50, причем указанная концентрация множества эфирных масел составляет от 0,01% до 95% по массе.

52. Способ по любому из пп.42-51 причем указанная композиция составлена в виде состава для глазных капель.

53. Способ по любому из пп. 42-52, причем указанный блок-сополимер представляет собой поллоксамер.
54. Способ по любому из пп. 42-53, причем указанное массовое соотношение поллоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.
55. Способ по любому из пп. 42-54, причем указанный липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.
56. Способ по п. 55, причем указанный липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.
57. Способ по любому из пп. 42-56, причем указанная концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.
58. Способ по любому из пп. 42-57, причем указанный стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.
59. Способ по любому из пп. 42-58, причем указанная концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.
60. Способ по любому из пп. 42-59, причем указанное массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.
61. Иммуногенная композиция, содержащая композицию по любому из пп. 1-17.



Фиг. 1



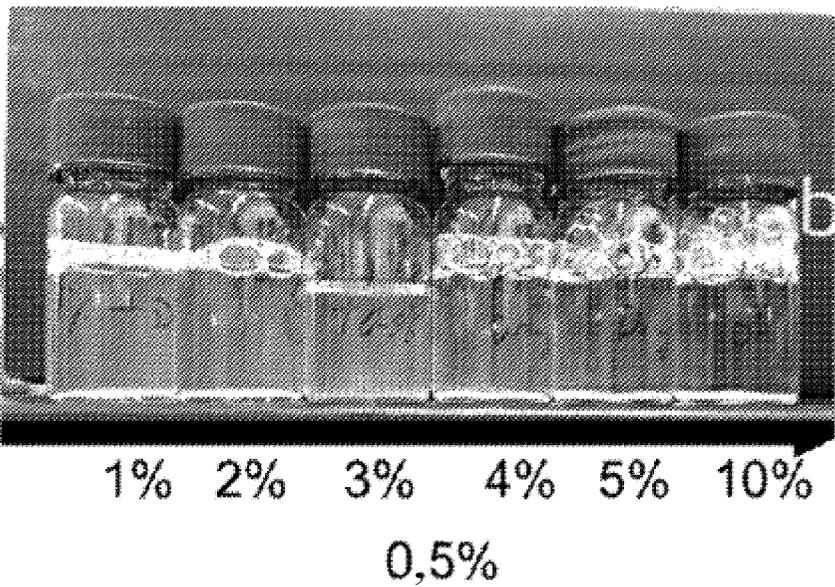
Фиг. 2

		Эффективный диаметр		Полидисперсность	
		Среднее	S.D.	Среднее	S.D.
0,02% CBD	Fc1	169,50	51,39	4,93	4,30
	Fc2	122,75	10,41	0,07	0,07
	Fc9	125,22	6,91	0,24	0,15
	Fc3	141,27	37,80	0,56	0,36
0,25% CBD	Fc4	83,94	12,14	0,49	0,47
	Fc5	101,36	7,53	0,25	0,16
	Fc6	113,57	15,47	0,06	0,03
	Fc8	135,45	12,83	0,42	0,37
	Fc7	317,45	31,87	0,34	0,03

Фиг. 3

<b>Дзета-размер</b>		
	<b>Среднее</b>	<b>S.D.</b>
Fc1	-24,79	4,30
Fc2	-26,05	5,29
Fc9	-30,07	2,35
Fc3	0,00	0,00
Fc4	-0,05	0,09
Fc5	0,00	0,00
Fc6	-38,08	5,66
Fc8	-7,93	13,59
Fc7	-25,77	5,16

**Фиг. 4**



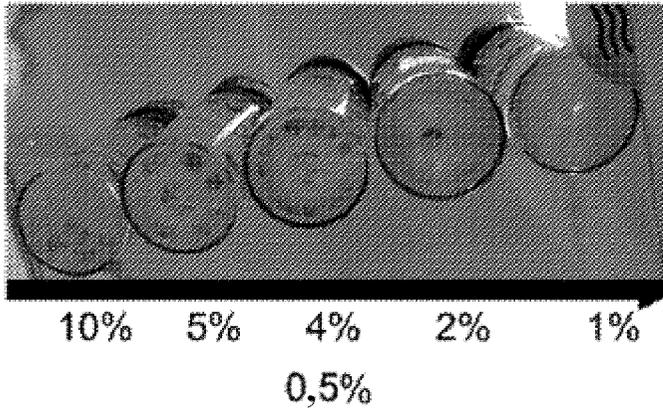
Концентрация F127:  
Концентрация CBD:

Фиг. 5

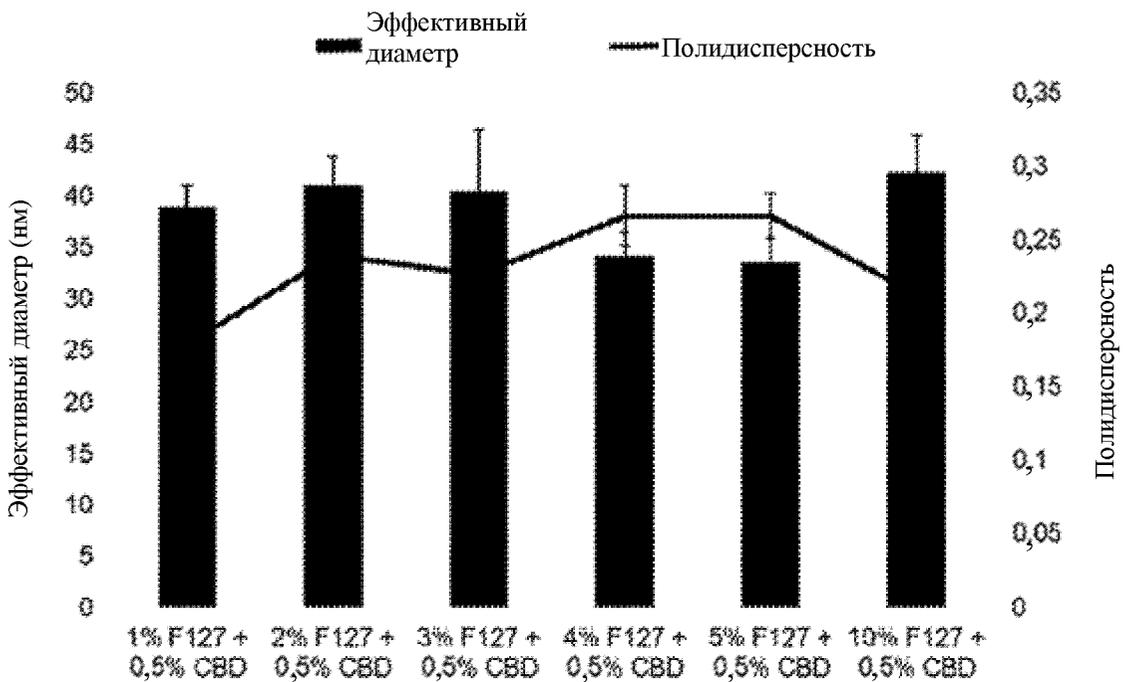
Количество осадка меньше при  
использовании более высоких  
концентраций F127

Концентрация F127:

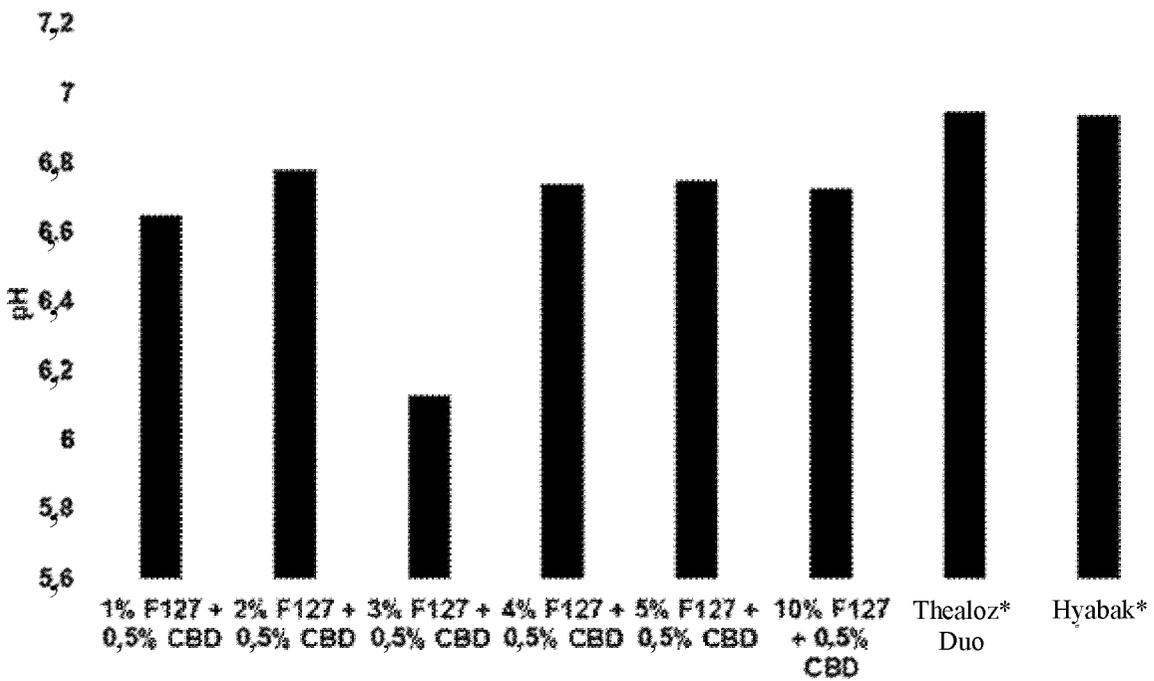
Концентрация CBD:



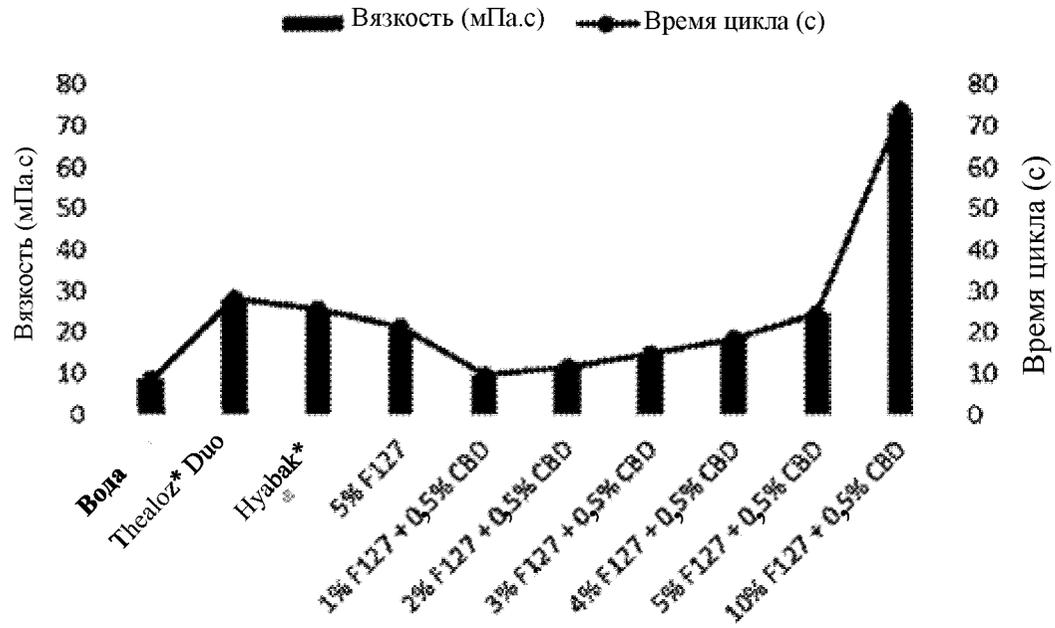
Фиг. 6



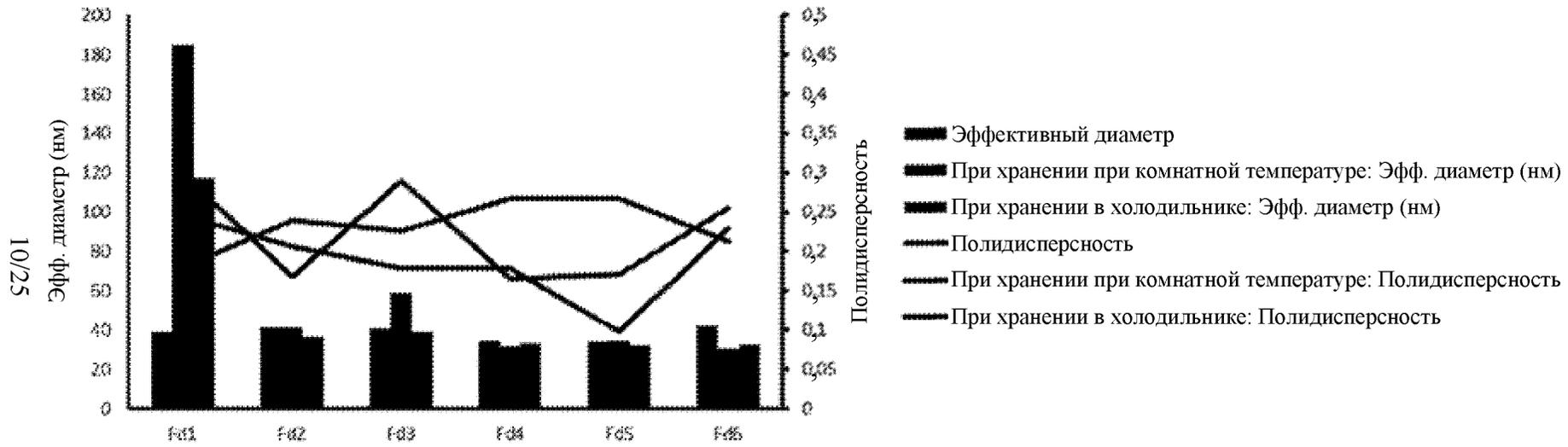
Фиг. 7



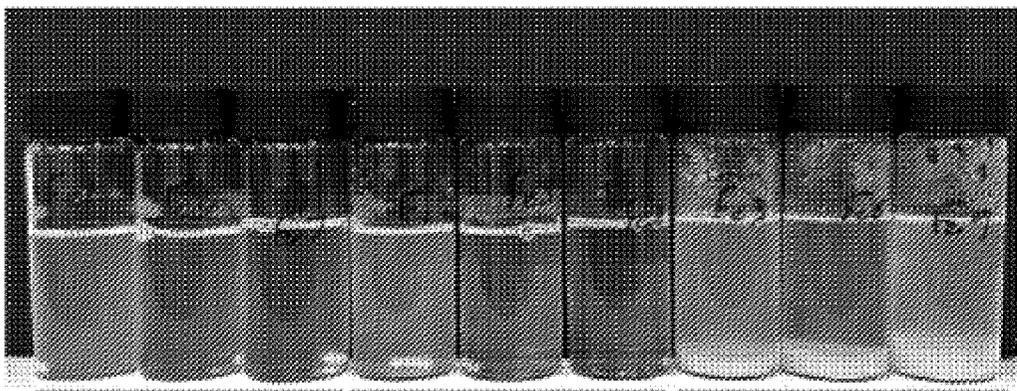
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

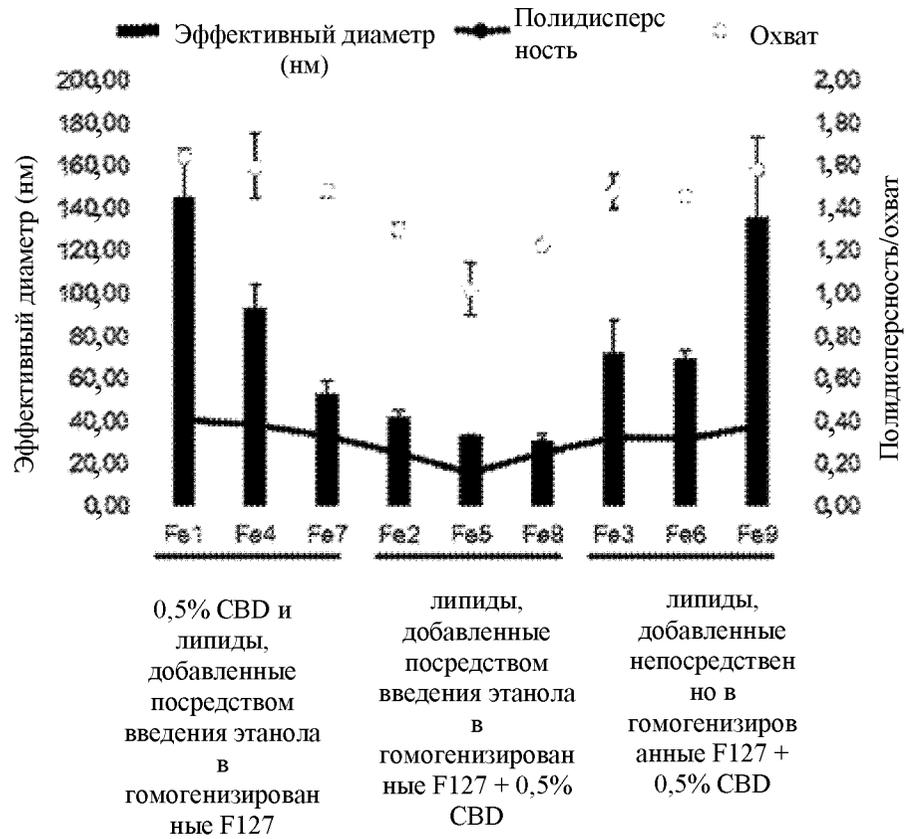


0,5% CBD и липиды,  
добавленные  
посредством  
введения этанола в  
гомогенизированные  
F127

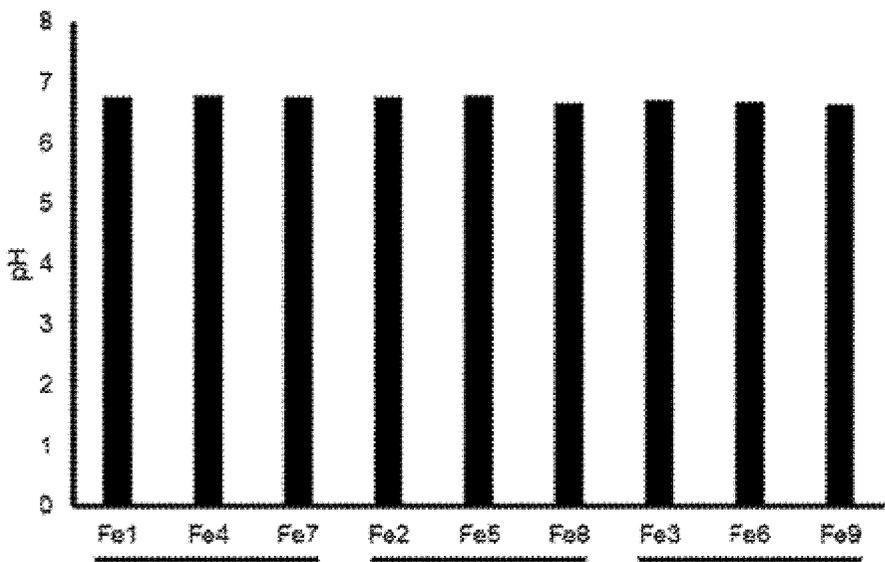
липиды, добавленные  
посредством введения  
этанола в  
гомогенизированные  
F127 + 0,5% CBD

липиды, добавленные  
непосредственно в  
гомогенизированные  
F127 + 0,5% CBD

Фиг. 11



Фиг. 12



0,5% CBD и  
липиды,  
добавленные  
посредством  
введения  
этанола в  
гомогенизиро-  
ванные F127

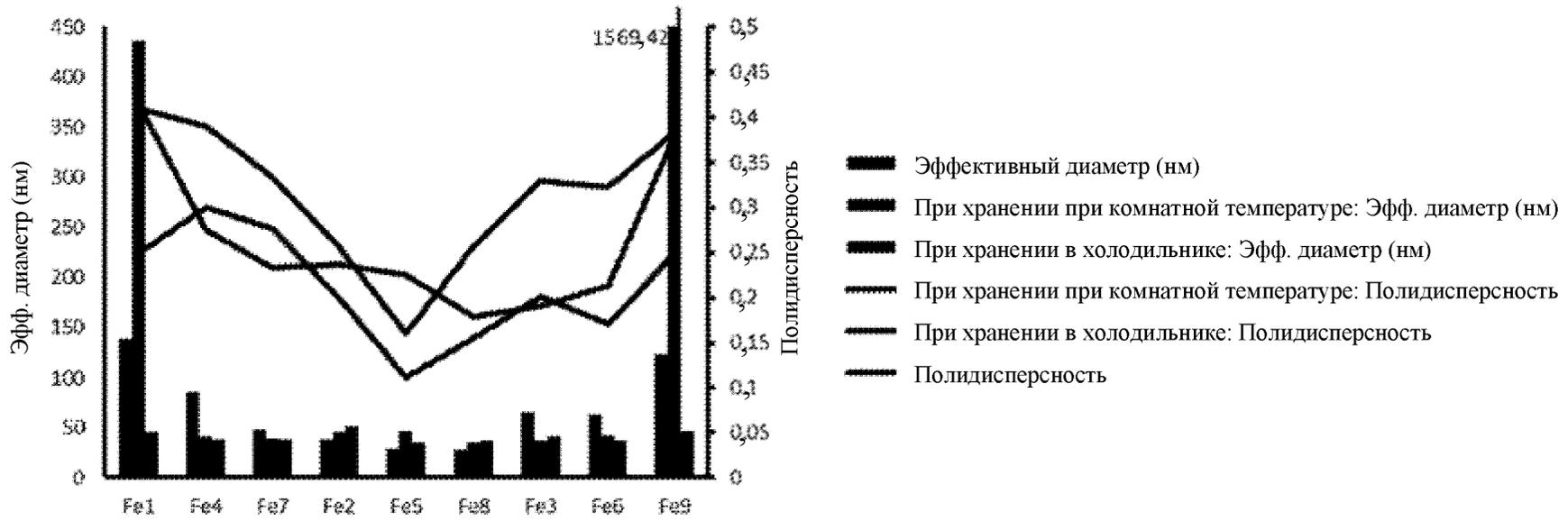
липиды,  
добавленные  
посредством  
введения  
этанола в  
гомогенизиро-  
ванные F127 +  
0,5% CBD

липиды,  
добавленные  
непосредственн  
о в  
гомогенизиро-  
ванные F127 +  
0,5% CBD

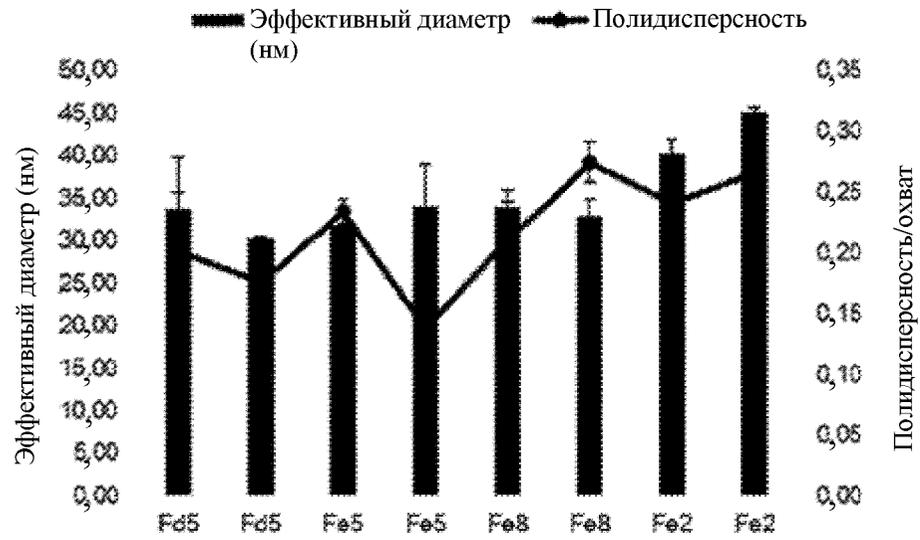
Фиг. 13

Состав	Точка замерзания	mOsm	
Физиологический раствор	-0,5	342,23	
1% F127 +0,5 %CBD	-0,1	104,57	
3% F127 +0,5 %CBD	-0,3	223,40	
5% F127 +0,5 %CBD	-0,1	104,57	
0,5% C8D и липиды, добавленные посредством введения этанола в гомогенизированные F127	Fe1	-0,5	342,23
	Fe4	-0,5	342,23
липиды, добавленные посредством введения этанола в гомогенизированные F127	Fe7	-0,7	461,06
	Fe2	-0,6	401,65
посредством введения этанола в гомогенизированные F127 +0,5% CBD	Fe5	-0,5	342,23
	Fe8	-0,7	461,06
липиды, добавленные непосредственно в гомогенизированные F127 + 0,5% CBD	Fe3	н.о.	н.о.
	Fe6	н.о.	н.о.
	Fe9	н.о.	н.о.
	Hyabak* 0,15%	-0,6	401,65
	Thealoz* Duo New	-0,4	282,82
	Thealoz* Duo	-0,7	461,06

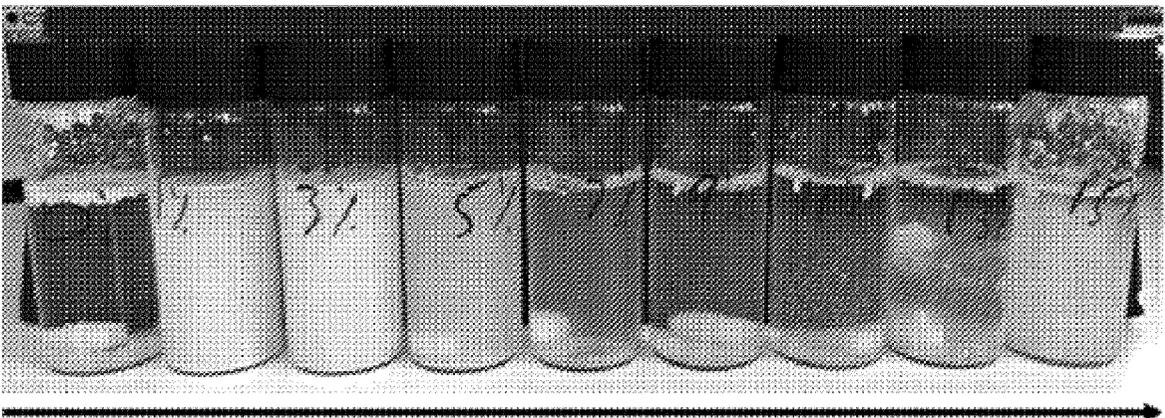
Фиг. 14



Фиг. 15

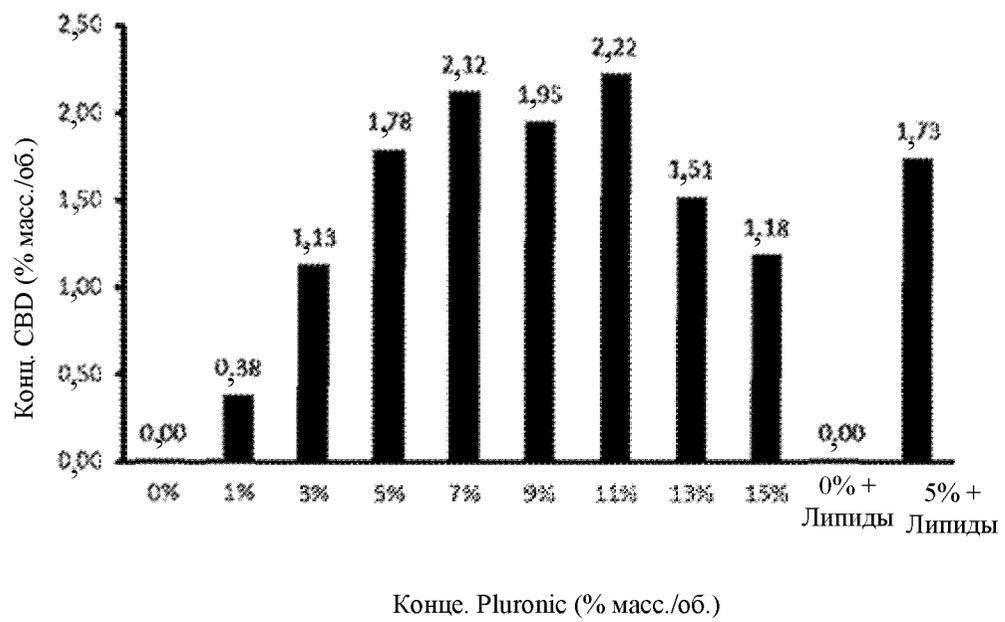


Фиг. 16

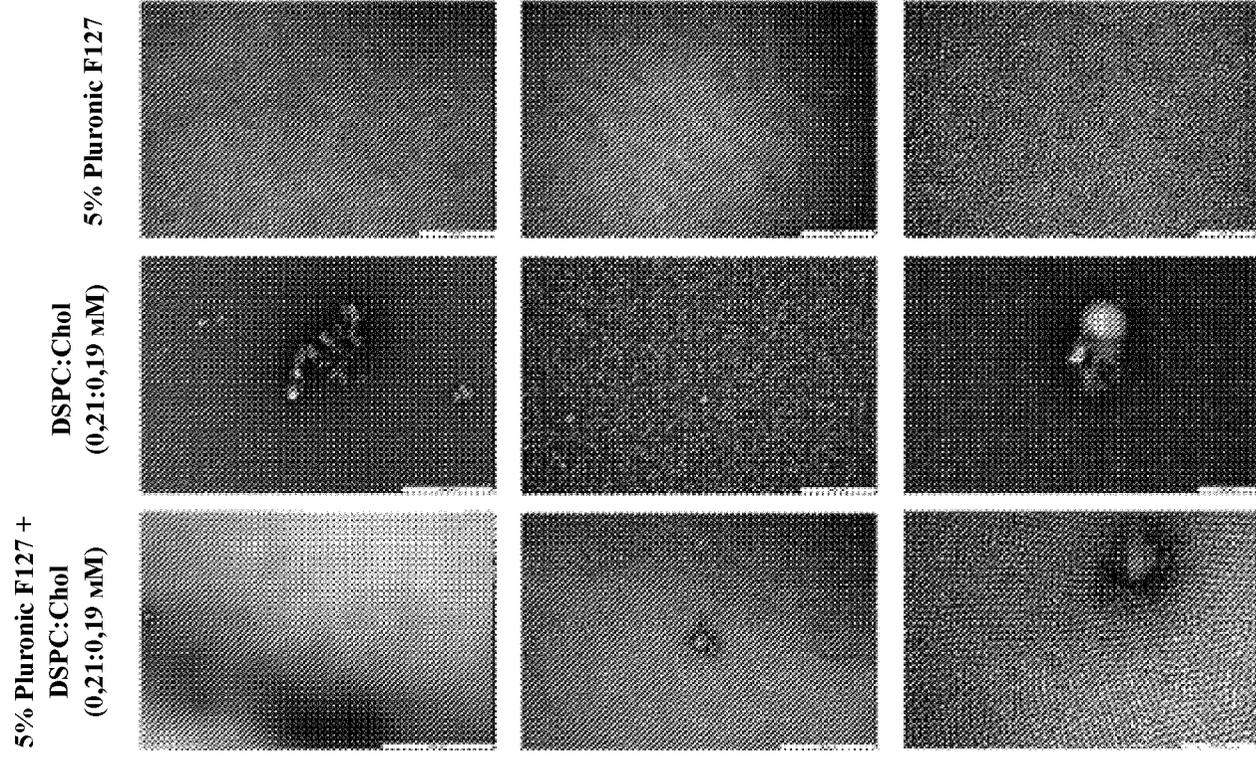


Повышение вязкости с повышением концентрации Piuronic F127

Фиг. 17

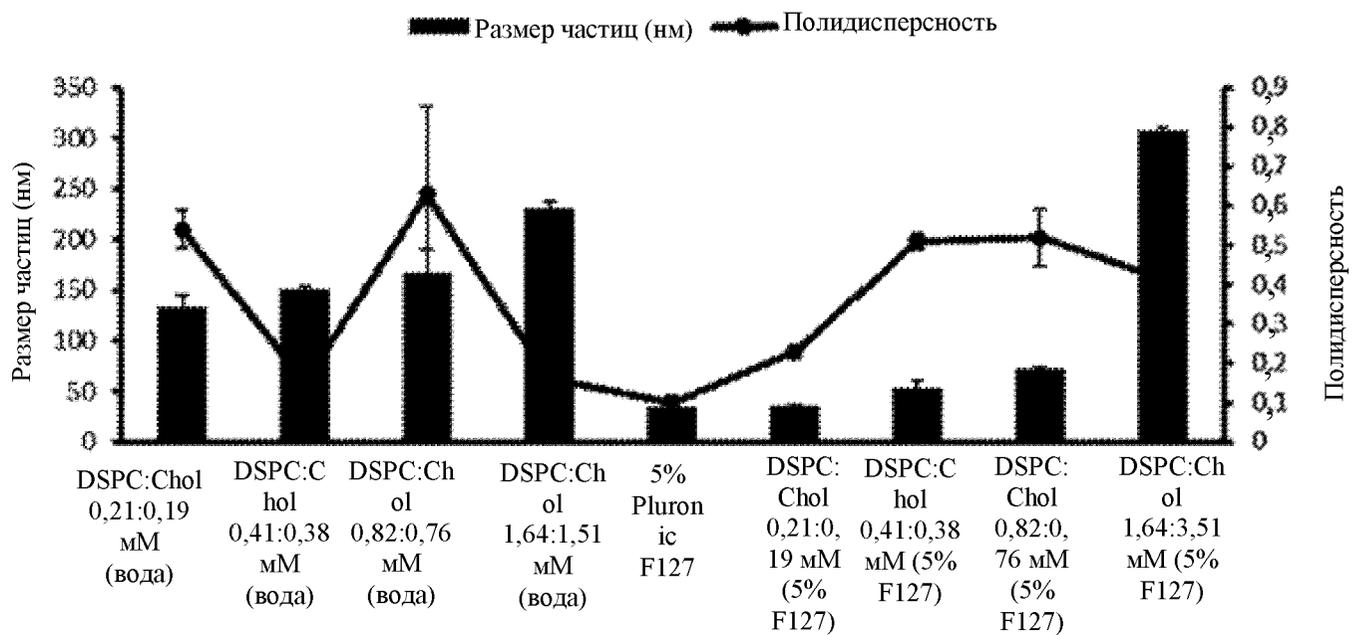


Фиг. 18

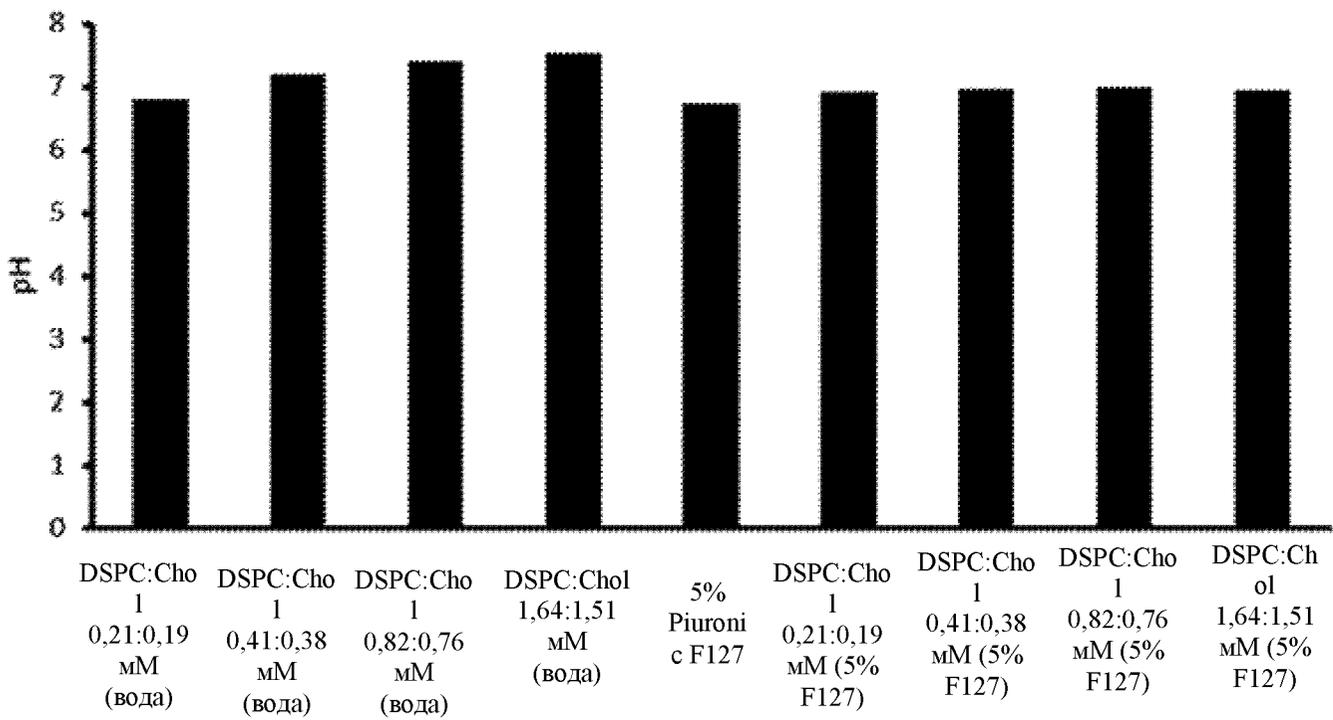


Фиг. 19

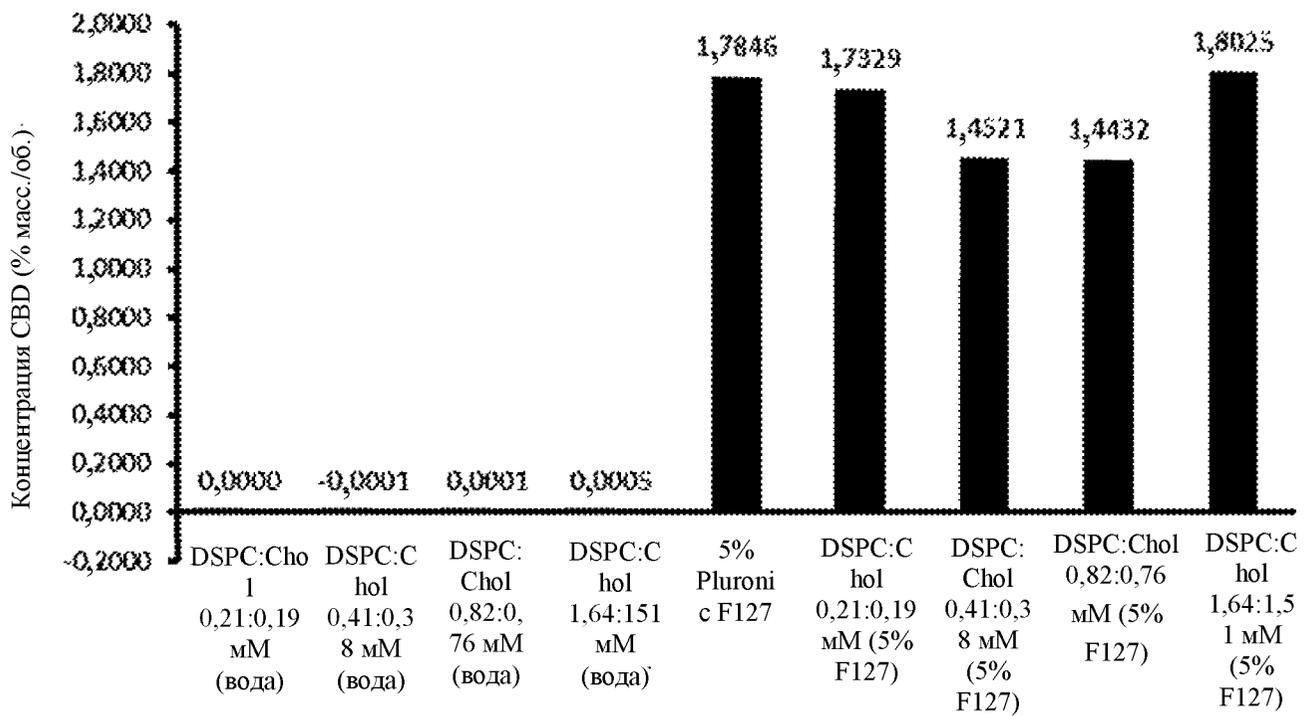
20/25



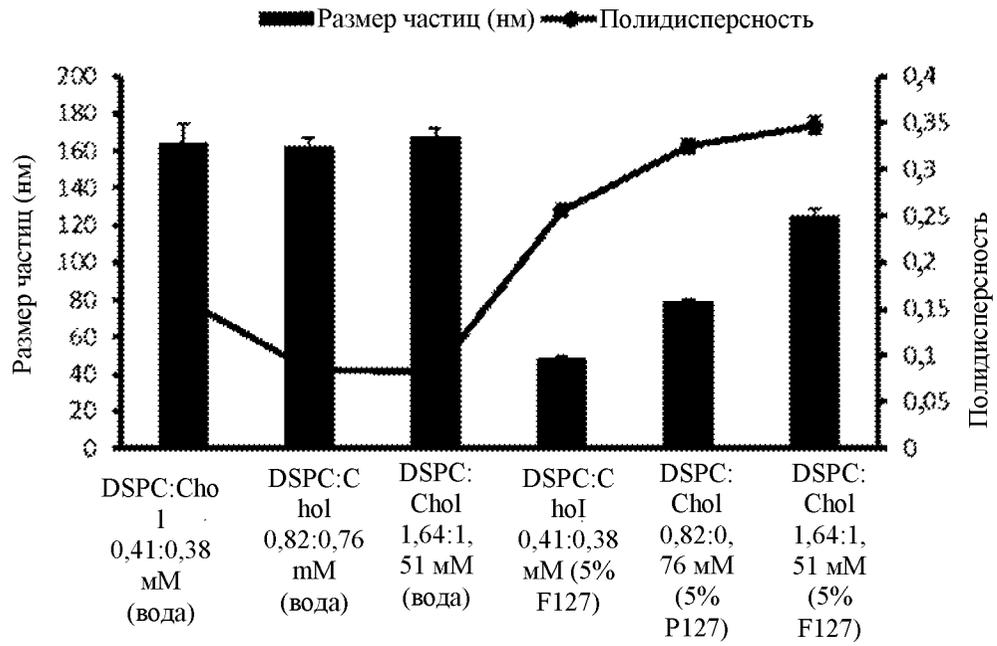
Фиг. 20



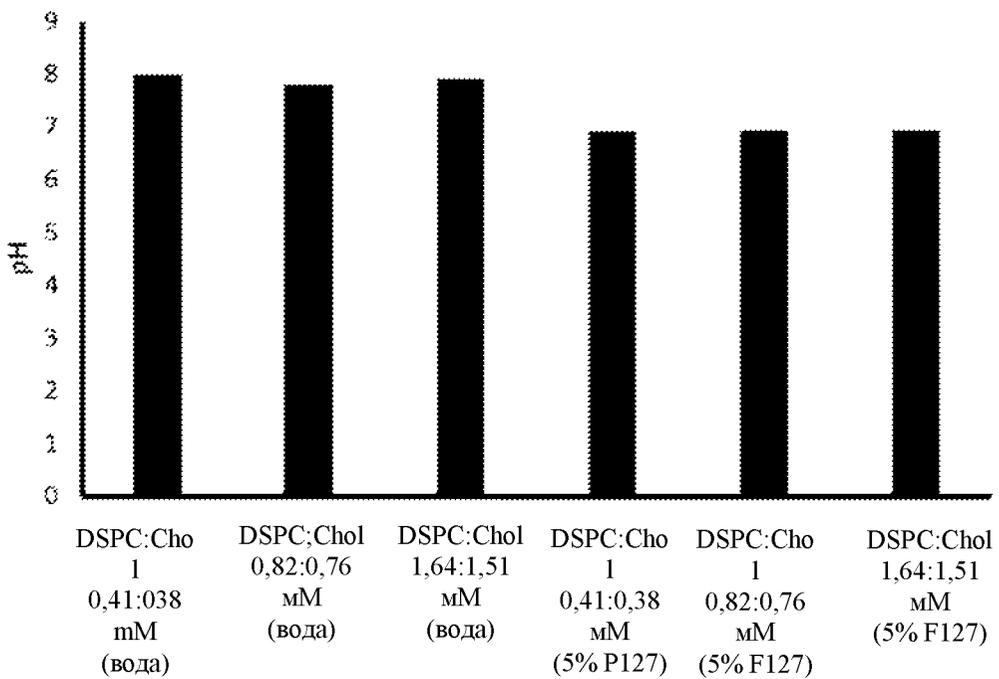
Фиг. 21



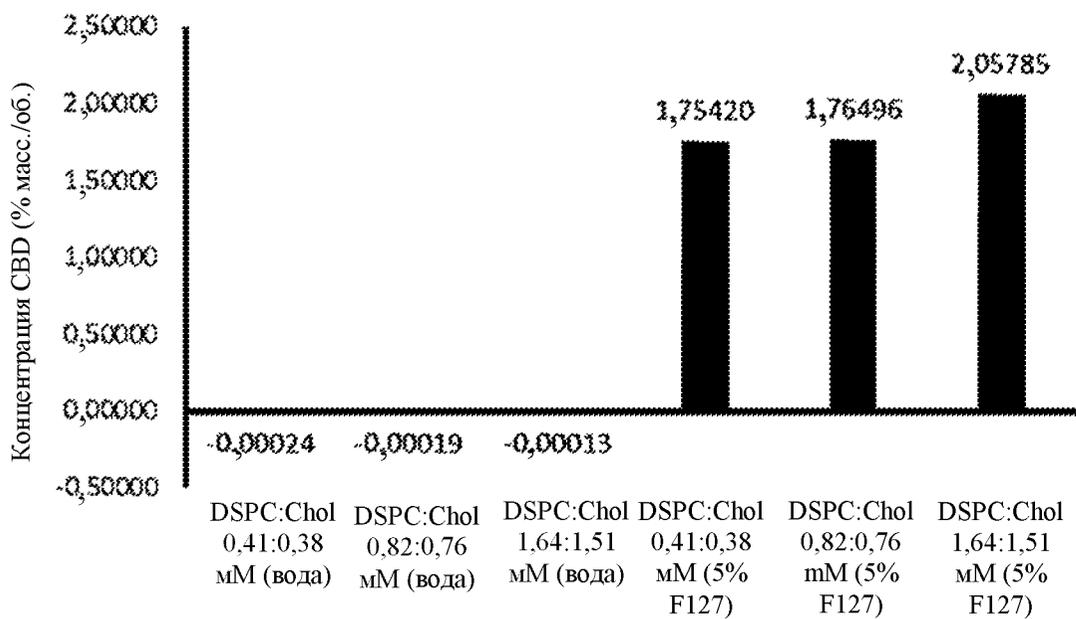
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25