

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293324** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.03.09

(22) Дата подачи заявки  
2021.07.07

(51) Int. Cl. *A61K 9/51* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A23L 33/00* (2016.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛИПОФИЛЬНЫХ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

---

(31) 102020000016411

(32) 2020.07.07

(33) IT

(86) PCT/IB2021/056096

(87) WO 2022/009118 2022.01.13

(71) Заявитель:  
ПЕРФОРМС С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:

Маретти Элеонора, Лео Элиана  
Грациа, Бригенти Вирджиния (IT)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

---

(57) Изобретение относится к технологической платформе для доставки липофильных активных ингредиентов.

**A1**

**202293324**

**202293324**

**A1**

РСТ/IB2021/056096

МПК: *A61K 9/51* (2006.01) *A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)  
*A23L 33/00* (2016.01)

## **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛИПОФИЛЬНЫХ АКТИВНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

### Область изобретения

Настоящее изобретение находит применение в медицинской, фармацевтической,нутрицевтической и косметической областях и, в частности, относится к новой платформе для доставки активных ингредиентов.

### Предшествующий уровень техники

РЕА (структура которого показана на Фиг. 1) представляет собой амид, образованный пальмитиновой кислотой и этаноламином, который присутствует в центральной нервной системе в большом количестве.

РЕА заметно продуцируется глиальными клетками и представляет собой важный медиатор, который действует как центрально, так и периферически.

Пальмитоилэтаноламид (РЕА) продуцируется в организме для борьбы с болью и воспалением. Многие животные и растения также продуцируют РЕА. Наибольшие количества могут находиться в соевом лецитине, соевых бобах, яичном желтке и арахисе. Эта жирная кислота может повышать уровень эндогенных каннабиноидов и защищать нервы во всем организме.

Его преимущества являются обнадеживающими для широкого спектра трудных в лечении расстройств.

Около 25 лет назад было обнаружено, что один из его структурных аналогов, анандамид (АЕА), является эндогенным лигандом каннабиноидных рецепторов, мишени  $\Delta 9$ -тетрагидроканнабинола, находящегося в марихуане.

Кроме своей хорошо известной противовоспалительной активности, РЕА способен индуцировать аналгезию, оказывать нейропротективное действие, сдерживать потребление пищи, снижать моторику кишечника и пролиферацию раковых клеток и защищать эндотелий сосудов в случае ишемической болезни сердца.

Другие исследования показали, что этот эндогенный ацилэтаноламид способен ингибировать дегрануляцию тучных клеток и воспаление на периферическом уровне,

т.е. эффекты, которые сопровождаются изменениями продукции оксида азота макрофагами и экспрессии провоспалительных белков, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и циклооксигеназа-2 (COX-2).

Было показано, что РЕА связывается с рецептором в клеточном ядре (ядерным рецептором) и выполняет широкий спектр биологических функций, связанных с хронической болью и воспалением. Полагают, что первичной мишенью является рецептор альфа, активируемый пероксисомным пролифератором (PPAR- $\alpha$ ). Однако известно, что присутствие пальмитоилэтаноламида и других структурно родственных N-ацилэтаноламинов увеличивает активность анандамида посредством так называемого “эффекта свиты”.

РЕА также способен ослаблять степень воспаления в животной модели периферического повреждения, хронического компрессионного повреждения, представляющей собой модель невралгии, ассоциированной с глубоким воспалительным ответом, связанным с Т-клетками и макрофагами. После повреждения нервов РЕА уменьшает отек и инфильтрацию макрофагов, оцениваемые по количеству клеток CD86+, которые отвечают за продукцию высоких уровней оксида азота, супероксидных радикалов и провоспалительных цитокинов.

Следовательно, антигипералгезические и нейропротективные свойства РЕА связаны не только с его противовоспалительными эффектами и его способностью предупреждать инфильтрацию макрофагов в нерв. В совокупности это доказательство свидетельствует о ключевой роли РЕА в поддержании клеточного гомеостаза во время патологических стимулов, которые вызывают воспалительный ответ и повреждение ткани.

Несмотря на свой клинический потенциал, РЕА и все эндоканнабиноиды имеют серьезные трудности, связанные с солюбилизацией.

РЕА практически нерастворим в воде, маслах и самых обычных органических растворителях. РЕА плохо растворим в метаноле, этаноле и изопропиловом спирте.

РЕА используется на рынке в виде пищевой добавки для перорального введения в очень высоких дозах (600 мг на дозу), также в микронизированной форме.

В заявке на патент США US 2011/046225 описано применение смеси пальмитоилэтаноламида и стеарилэтаноламида для синергетического лечения состояний, при которых могут помочь свойства этих соединений эндоканнабиноидного типа.

В публикации Diana Tronino et al (“Nanoparticles prolong N-palmitoylethanolamide anti-inflammatory and analgesic effects in vivo”, COLLOIDS AND SURFACES B: BIOINTERFACES, VOL. 141, 1 February 2016, pages 311-317, XP029465877) описаны наночастицы Компритола АТО (триглицериды бегеновой кислоты, HLB2), в которые пальмитоилэтаноламид включен с использованием миглиола (триглицериды со средней длиной цепи, МСТ) и Лутрола F68 (поверхностно-активные вещества с высоким HLB (гидрофильно-липофильный баланс)). Этот препарат получен путем горячей гомогенизации после предварительного плавления липидов и растворения пальмитоилэтаноламида в расплавленных липидах.

В документе предшествующего уровня техники CN 108451905 В описана наноэмульсия гамбожьей (gambogic) кислоты, полученная путем использования двух стабилизирующих поверхностно-активных веществ.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Авторы настоящей заявки на патент разработали технологическую платформу для получения наномасштабных композиций нерастворимых в воде соединений.

Указанную платформу, в частности, использовали для композиции активных ингредиентов с очень низкой растворимостью.

#### Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 показана формула пальмитоилэтаноламида.

На Фиг. 2 представлены полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии изображения неочищенного РЕА (sx; А=400х, Б=3000х) и композиции по настоящему изобретению (dx; В=8000х, Г=60000х) при разных увеличениях.

На Фиг. 3 представлено полученное с использованием сканирующего электронного микроскопа изображение (увеличение 28000х) композиции в отсутствие сквалена.

На Фиг. 4 представлено полученное с использованием оптического микроскопии изображение (увеличение 400х) композиции в отсутствие поверхностно-активных веществ.

На Фиг. 5 показаны полученные с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммы смеси РЕА:сквалан в этаноле (А), смеси РЕА:сквалан в этаноле (Б) и неочищенного РЕА в этаноле (В).

На Фиг. 6 показан собственный график индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI), рассчитанного путем суммирования баллов эритемы, шелушения и

толщины у 5 групп обработки.

На Фиг. 7 показана псориазическая бляшка на колене до, после 7 и после 14 суток лечения композицией по изобретению.

На Фиг. 8 показаны результаты лечения псориазической бляшки на ступне до, после 7 и после 14 суток лечения композицией по изобретению.

#### Предмет изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является способ получения композиции для доставки активного ингредиента.

В предпочтительном аспекте изобретения активный ингредиент является липофильным.

Вторым объектом является композиция, полученная согласно способу по изобретению.

Третьим объектом изобретения являются фармацевтические илинутрицевтические, или косметические препараты, содержащие описанную композицию.

Четвертым объектом изобретения является медицинское применение композиции по изобретению.

В предпочтительном аспекте изобретения медицинское применение описывается как применение для лечения состояний, выбранных из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез.

В другом аспекте настоящего изобретения медицинское применение описывается как применение для лечения состояний, выбранных из группы, включающей легочную инфекцию и воспаление, атеросклероз, астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Крона, колит и глаукому.

В другом аспекте композиции или препараты по изобретению описываются как композиции или препараты для косметического инутрицевтического применения.

Согласно пятому объекту изобретения, описан способ лечения состояний, выбранных из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез.

#### Подробное описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является способ получения композиции для доставки активного ингредиента.

Для целей настоящей заявки на патент указанный активный ингредиент предпочтительно является липофильным.

В особенно предпочтительном аспекте указанный активный ингредиент представляет собой пальмитоилэтаноламид.

В частности, способ по изобретению включает следующие стадии:

1) растворение липофильного активного ингредиента в смешивающемся с водой растворителе в присутствии сквалена и первого поверхностно-активного вещества;

2) добавление образующегося раствора по каплям в водную фазу в присутствии второго поверхностно-активного вещества.

В одном конкретном аспекте доставляемый липофильный активный ингредиент представляет собой производное арахидоновой кислоты или этаноламида.

Для целей настоящего изобретения активный ингредиент может быть одним из эндоканнабиноидов или он может не быть одним из эндоканнабиноидов.

Указанное активное вещество липофильной природы может быть выбрано из группы, содержащей олеоилэтаноламид (OEA), анандамид (AEA), 2-арахидоноилглицерин (2-AG), стеароилэтаноламид (SEA), докозагексаеноилэтаноламид (DHEA), линолеоилэтаноламид (LEA), аделмидрол.

На стадии 1) липофильный активный ингредиент предпочтительно представляет собой пальмитоилэтаноламид.

В одном аспекте настоящего изобретения используемый растворитель выбран из группы, содержащей этанол, метанол, изопропиловый спирт, ацетон, ацетонитрил.

В одном аспекте настоящего изобретения используемое на стадии 1) первое поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее HLB меньше 10.

В предпочтительном аспекте изобретения указанное первое поверхностно-активное вещество представляет собой глицерилмоностеарат (GMS) или сорбитанмоностеарат.

В одном аспекте изобретения раствор на стадии 1) получают путем использования липофильного активного ингредиента в концентрациях примерно 0,05-5% (масс./об.).

В одном аспекте изобретения раствор на стадии 1) получают путем использования сквалена в концентрациях примерно 0,05-5% (масс./об.).

Что касается стадии 2), то используемое второе поверхностно-активное

вещество представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее HLB, больший или равный 10.

Для целей настоящего изобретения второе поверхностно-активное вещество выбрано из группы, содержащей любой тритерпеноидный сапонин или их смесь, полисорбаты, полоксамер, желатин, производные полиэтиленгликоля, пальмитат сахарозы.

В предпочтительном аспекте изобретения указанное поверхностно-активное вещество представляет собой пальмитат сахарозы.

В одном аспекте изобретения стадию 2) проводят при механическом перемешивании.

Растворитель на стадии 2) предпочтительно представляет собой воду.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения поверхностно-активное вещество стадии 1) и поверхностно-активное вещество стадии 2) добавляют в таком суммарном количестве по массе, чтобы получить отношение липофильный активный ингредиент : суммарное количество поверхностно-активных веществ (т.е. масса поверхностно-активного вещества стадии 1) плюс масса поверхностно-активного вещества стадии 2)) примерно 1:0,25 – 1:1,75.

Таким образом, в конкретном аспекте настоящего изобретения поверхностно-активное вещество стадии 1) и поверхностно-активное вещество стадии 2) добавляют в таком суммарном количестве по массе, чтобы получить отношение PEA : суммарное количество поверхностно-активных веществ (т.е. масса поверхностно-активного вещества стадии 1) плюс масса поверхностно-активного вещества стадии 2)) примерно 1:0,25 – 1:1,75.

После стадии 2) смесь оставляют упариваться до полного испарения растворителя.

В одном аспекте изобретения упаривания достигают путем перемешивания с использованием магнитной мешалки.

В одном аспекте настоящего изобретения впоследствии на стадии 2) добавляют соединение, выбранное из:

- маннозы или ее производных в мономерной, олигомерной и полимерной формах; или

- фукозы или ее производных в мономерной, олигомерной и полимерной формах.

Для целей настоящего изобретения производные маннозы включают, например, метил-альфа-D-маннопиранозид или маннозилированные соединения, выбранные, например, из группы, содержащей жирные кислоты, белки или N-ацетилглюкозамин.

Для целей настоящего изобретения производные фукозы включают, например, фукозилированные соединения, выбранные из группы, содержащей жирные кислоты, белки или N-ацетилглюкозамин.

В предпочтительном аспекте изобретения добавляют фукозу.

В одном аспекте настоящего изобретения маннозу или фукозу, или их производное добавляют в мольном отношении 1:1 относительно гидрофильного поверхностно-активного вещества.

Композиция, полученная согласно настоящему изобретению, представляет собой композицию наноструктурированного типа.

Это означает то, что указанный способ приводит к образованию наноструктурированной суспензии РЕА.

В частности, полученная наноструктурированная суспензия РЕА имеет определенный с помощью светорассеяния размер примерно 200-350 нм, предпочтительно примерно 280-320 нм и более предпочтительно примерно 280-310 нм или примерно 300 нм.

Как отмечено выше, согласно настоящей заявке на патент способ можно осуществлять для получения наноструктурированных композиций для доставки липофильного активного ингредиента.

В одном конкретном аспекте доставляемый липофильный активный ингредиент представляет собой производное арахидоновой кислоты или этаноламида.

Для целей настоящего изобретения активный ингредиент может быть одним из эндоканнабиноидов или он может не быть одним из эндоканнабиноидов.

Указанный липофильный активный ингредиент может быть выбран из группы, содержащей олеилэтаноламид (ОЕА), анандамид (АЕА), 2-арахидоноилглицерин (2-AG), стеароилэтаноламид (SEA), докозагексаеноилэтаноламид (DHEA), линолеоилэтаноламид (LEA), аделмидрол.

Вторым объектом изобретения является композиция, полученная согласно описанному выше способу.

Такая композиция предпочтительно представляет собой суспензию или сухой порошок.



В предпочтительном аспекте описанная композиция содержит РЕА в наноструктурированной форме в концентрации примерно 0,3-1,5% (масс./об.).

Третьим объектом изобретения является фармацевтический или косметический препарат, содержащий описанную композицию.

Для целей настоящего изобретения указанный препарат получают для введения кожным, пероральным, глазным, ингаляционным, системным (внутривенным, внутримышечным или подкожным, или внутрисуставным) путями.

Например, препарат по изобретению может находиться в одной из следующих форм: крем, гель, спрей, эмульсия, пена, сухой порошок или суспензия для ингаляции, капсула, таблетка, гранулы, суппозиторий, глазные капли, водная суспензия, чрескожный пластырь.

Четвертым объектом изобретения является медицинское применение композиции или препарата по изобретению.

В предпочтительном аспекте изобретения медицинское применение описывается как применение для лечения состояний, выбранных из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения медицинское применение описывается как применение для лечения состояний, выбранных из группы, включающей легочные инфекции и воспаления, атеросклероз, астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Крона, колит и глаукому.

В частности, препарат по изобретению вводят местно в течение периода 14 суток дважды в сутки.

Согласно другому объекту композиции или препараты по изобретению согласно вышеизложенному описываются как композиции или препараты для косметического и нутрицевтического применения.

Согласно пятому объекту изобретения, описан способ лечения состояния, выбранного из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез, легочные инфекции и воспаления, атеросклероз, астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Крона, колит и глаукому, включающий стадию введения пациенту, страдающему от такого состояния, наноструктурированной композиции или фармацевтического, или нутрицевтического, или косметического препарата по изобретению.

В предпочтительном аспекте указанное введение является местным.

В предпочтительном аспекте указанное введение повторяют в течение 14-суточного периода.

Указанное введение можно осуществлять дважды в сутки.

Когда активный ингредиент представляет собой соединение, принадлежащее к классу эндоканнабиноидов, и указанное первое и указанное второе поверхностно-активные вещества представляют собой поверхностно-активные вещества, имеющие стероидную (циклопентанопергидрофенантроновую) структуру, описанные выше способ, композиция, препарат, медицинское применение и способ лечения исключаются из целей настоящей заявки на патент.

Далее изобретение будет описано с помощью следующих неограничивающих примеров настоящего изобретения.

### **ПРИМЕР 1**

#### Получение композиции

Пальмитоилэтаноламид (PEA), сквален и первое поверхностно-активное вещество, имеющее HLB меньше 10, растворяли в этаноле в соответствии с количественными отношениями настоящего изобретения. Образующийся раствор добавляли по каплям при встряхивании в водную фазу, в которую добавляли второе поверхностно-активное вещество с HLB, большим или равным 10, и производное маннозы.

Образующуюся смесь подвергали электромагнитному перемешиванию до полного испарения растворителя.

### **ПРИМЕР 2**

#### Анализ растворимости и скорость сольubilизации

Испытания на растворимость проводили на суспензии, полученной согласно Примеру 1, в сравнении с неочищенным PEA.

Испытания на растворимость неочищенного PEA и наноструктурированного PEA по настоящему изобретению проводили в следующих средах для растворения:

- деминерализованная вода,
- фосфатный буфер, pH 7,4,
- имитированная кишечная жидкость (pH 6,8) и
- имитированная легочная жидкость (pH 7,4)

для определения любого изменения растворимости соединения.

Растворимость измеряли при 25°C в разных средах для растворения при перемешивании с использованием магнитной мешалки в течение 24 часов. Более конкретно, избыточное количество неочищенного РЕА (17 мг) и Примера 1 (6 мл, соответствующих 17 мг наноструктурированного РЕА) добавляли по отдельности в разные упомянутые выше растворы с получением конечного объема 12 мл. Через 24 ч отбирали аликвоту, фильтровали через 0,2 мкм шприцевой фильтр и, наконец, анализировали с помощью HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Данные показаны в Таблице I ниже.

Таблица I

	Неочищенный РЕА (мкг/мл)	Пример 1 (мкг/мл)
Деминерализованная вода MilliQ	меньше 0,1	16,76 ± 1,33
Фосфатный буфер, pH 7,4	0,64 ± 0,05	15,51 ± 5,46
Имитированная кишечная жидкость, pH 6,8	0,22 ± 0,03	6,22 ± 1,73
Имитированная легочная жидкость, pH 7,4	0,80 ± 0,12	8,22 ± 0,09

Для оценки изменения скорости растворения проводили эксперименты с использованием 1%-ного водного раствора холата натрия.

Начиная с суспензии 0,3 мг неочищенного или наноструктурированного РЕА, полученного согласно Примеру 1, суспендированного в 10 мл 1%-ного (масс./об.) раствора натрия холата (конечная общая концентрация составляет 30 мкг/мл), оценивали скорость растворения РЕА в течение времени.

Данные по растворению показаны в Таблице II.

Таблица II

	РЕА (мкг/мл)	Пример 1 (мкг/мл)
30 мин	3,31 ± 2,30	25,5 ± 1,43
1 час	4,56 ± 1,02	25,03 ± 2,36
2 часа	6,15 ± 1,22	25,23 ± 2,66
4 часа	8,61 ± 0,68	25,37 ± 2,70
6 часов	9,31 ± 0,71	25,83 ± 0,18

*HPLC способ*

Концентрацию РЕА в растворах, подлежащих анализу (Пример 2), определяли с помощью HPLC-UV/Vis (высокоэффективная жидкостная хроматография с детектором, работающем в ультрафиолетовой/видимой области спектра) анализа.

Используемая система состоит из двух насосов PU-2080 Plus, модуля для смешивания растворителей HG-980-30, модуля дегазации Degasys DG-1210 (Uniflows Co., Ltd., Tokyo, Japan) и детектора UV-VIS UV-2075 Plus. Данные регистрировали и обрабатывали с использованием интерфейса Hercule Lite Chromatography и программного обеспечения Borwin (Jasco Corporation, Tokyo, Japan) соответственно. Хроматографический анализ проводили на колонке Purospher RP-18e (125 x 4,0 мм; 5,0 мкм), оснащенной предколонкой Purospher C18 (4,0 x 4,0 мм; 5,0 мкм) (Merck Darmstadt, Germany), которые обе термостатировали при 30°C. Запись хроматограммы осуществляли при 210 нм. Используемая подвижная фаза состоит из смеси H<sub>2</sub>O:ацетонитрил 18:82 (об./об.), элюируемой изократически при скорости потока 1 мл/мин. В упомянутых выше условиях анализа обнаружили, что время удерживания РЕА составляет 4,6 мин.

Препарат, полученный согласно Примеру 1, но не содержащий производное маннозы, демонстрировал похожую растворимость и скорость солюбилизации.

### ПРИМЕР 3

#### Характеристика размеров и морфологии частиц

Наноструктурированную суспензию РЕА, полученную согласно Примеру 1, анализировали посредством светорассеяния для оценки размера наночастиц.

Результаты показаны в Таблице III ниже.

Таблица III

	Неочищенный РЕА	РЕА Примера 1
Размер (нм ± SD (стандартное отклонение))	Макро- и микроскопические хлопья	261,6 ± 68,11 нм

Морфологические анализы обеих форм осуществляли с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM). Из изображений на Фиг. 2 можно видеть, что РЕА в неочищенной форме, как показано, находится в виде неправильных макроскопических агломератов (несколько десятков микрометров), тогда как наноструктурированный РЕА по настоящему изобретению, как показано, содержит отчетливые нанометровые образования.

Препарат, полученный согласно Примеру 1, но не содержащий производное маннозы, был охарактеризован; результаты похожи на результаты, полученные в Примере 3.

#### **ПРИМЕР 4**

##### **Сравнительные анализы**

Следуя способу Примера 1, получали аналогичные препараты, однако было допущено исключение некоторых компонентов одного за другим:

- 1) отсутствие сквалена,
- 2) замена сквалена на сквалан,
- 3) отсутствие поверхностно-активных веществ стадии 1 и 2.

1) Проведенные испытания показали то, что в отсутствие сквалена композиция, по-видимому, является нестабильной и без видимых макроскопических агрегатов; однако, посредством SEM анализа (см. Фиг. 3) наблюдали отсутствие хорошо определенных наноструктур и присутствие микроскопических агрегатов. Обнаружено, что скорость солубилизации РЕА в 1%-ном растворе натрия холата в этой композиции составляет 15,52 мкг/м после 30 мин (см. Таблицу 1).

2) Использование гидрогенизированной формы сквалена, т.е. сквалана, не обеспечивает такое же получение наноструктурированного РЕА, предполагая избирательную аффинность между РЕА и скваленом. Это подтверждается анализом с помощью DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) (Фиг. 5) смесей, полученных в спиртовом растворе согласно Примеру 1, РЕА плюс сквалан и РЕА плюс сквален, где в первом случае присутствуют три полиморфные формы РЕА, как в случае неочищенного РЕА, тогда как в последнем случае имеется стабилизация одной формы, метастабильного полиморфа II.

3) Проведенные испытания показали, что в отсутствие первого и второго поверхностно-активных веществ композиция оказалась нестабильной. Макроскопические агрегаты, указывающие на неполучение наноструктурированного РЕА, видны как в оптический микроскоп (см. Фиг. 4), так и невооруженным глазом.

#### **ПРИМЕР 5**

##### **Лечение псориаза на животной модели**

В предварительном исследовании использовали мышиную модель псориаза (8-недельная самка C57bl/6) для сравнения активности наноструктурированного РЕА с неочищенным РЕА и имеющимся в продаже кортикостероидным лекарственным

средством. Наноструктурированный РЕА и неочищенный РЕА добавляли по отдельности в крем на основе масла в воде, содержащий, главным образом, миндальное масло, растительный эмульгатор и каприловый/каприновый триглицерид. Псориаз индуцировали имиквимодом, т.е. соединением, широко используемым при доклинической разработке лекарственных средств вследствие легкости его применения, удобства и получения фенотипов кожи, аналогичных острому псориазу, включая эритему, образование чешуек и эпидермальное утолщение. Более конкретно, лечение начинали после 2 суток нанесения имиквимода. Другие кремы наносили ежедневно на спины животных в течение 8 суток. Животных делили на 5 групп: (1) крем-носитель, (2) крем-носитель плюс 0,4% неочищенного РЕА, (3) крем-носитель плюс 0,4% наноструктурированного РЕА, (4) крем-носитель плюс 0,8% наноструктурированного РЕА и (5) крем бетаметазона дипропионата (имеющегося в продаже кортикостероидного продукта). На протяжении всего исследования (10 суток) проводили ежедневные наблюдения за мышами, оценивая различные показатели, такие как стресс, потеря массы, потеря аппетита и пониженная подвижность. Не было выявлено никаких изменений этих показателей, за исключением группы (5), в которой первые признаки угнетения появились в последние двое суток обработки, возможно из-за исходной токсичности кортикостероидного лекарственного средства. В качестве показательных параметров псориаза ежедневно оценивали эритему, шелушение и толщину поражения.

Для всех этих параметров группа 4 обработанных животных (0,8% наноструктурированного РЕА) была единственной группой, имеющей значения, похожие на значения для группы животных положительного контроля (имеющееся в продаже кортикостероидное лекарственное средство). Наконец, рассчитывали индекс PASI (Фиг. 6). PASI представляет собой индекс распространенности и тяжести псориаза и используется при клинической оценке псориаза для наблюдения за степенью тяжести псориазоподобных поражений. Этот индекс рассчитывается путем усреднения всех значений параметров бляшек, измеренных во время обработки, эритемы, шелушения и толщины с использованием циркуля. Реакция группы животных, получивших самую высокую дозу наноструктурированного РЕА (Группа 4), была очень похожа на реакцию животных, получивших кортикостероиды (Группа 5), без демонстрации малейшего признака неблагоприятных побочных эффектов.

#### **ПРИМЕР 6**

### Лечение псориатических бляшек

Суспензию наноструктурированного РЕА, полученную согласно Примеру 1, использовали для получения 0,2%-ного местного крема наноструктурированного РЕА.

Крем наносили на кожу добровольцев с легким псориазом (приблизительно 15), наносили дважды в сутки в течение 15 суток.

Заметные улучшения в отношении псориатических бляшек на коже были отмечены только через 1-2 недели, как показано на изображениях на Фиг. 7 после нанесения на колено и на Фиг. 8 после нанесения на ступню, что подтвердили добровольцы.

Специалисту в данной области техники из вышеизложенного описания будут очевидны многие преимущества настоящего изобретения.

В частности, с технологической точки зрения, препарат по изобретению преимущественно является растворимым по меньшей мере в воде и фосфатном буфере при физиологическом рН, в кишечной и легочной среде.

Кроме вышеизложенного, описанный способ обеспечивает получение композиций для доставки других и разных активных ингредиентов липофильной природы, которые иначе не могут быть введены кроме как с известными ограничениями и недостатками.

Полученная композиция относится к наноструктурированному типу и не является эмульсией; фактически компоненты и способ ее получения отличаются от компонентов и способа получения эмульсии, так как они включают использование смешивающегося с водой растворителя.

Кроме того, неожиданно было отмечено, что использование сквалена не может быть заменено использованием других, хотя и очень сходных, молекул.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения наноструктурированной композиции липофильного активного ингредиента, включающий следующие стадии:

1) растворение указанного липофильного активного ингредиента в смешивающемся с водой растворителе в присутствии сквалена и первого поверхностно-активного вещества;

2) добавление полученного таким образом раствора по каплям в водную фазу в присутствии второго поверхностно-активного вещества, где, когда указанный активный ингредиент представляет собой соединение класса эндоканнабиноидов, указанное первое и указанное второе поверхностно-активные вещества не являются поверхностно-активными веществами, имеющими стероидную структуру.

2. Способ по п. 1, при котором указанный липофильный активный ингредиент выбран из группы, содержащей олеилэтаноламид (OEA), анандамид (AEA), 2-арахидоноилглицерин (2-AG), стеарилэтаноламид (SEA), докозагексаеноилэтаноламид (DHEA), линолеилэтаноламид (LEA), аделмидрол, пальмитоилэтаноламид (PEA), и предпочтительно представляет собой пальмитоилэтаноламид.

3. Способ по любому из пп. 1-2, при котором указанный смешивающийся с водой растворитель выбран из группы, содержащей этанол, метанол, изопропиловый спирт, ацетон и ацетонитрил.

4. Способ по любому из пп. 1-3, при котором на стадии 1) указанное первое поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее HLB (гидрофильно-липофильный баланс) меньше 10.

5. Способ по любому из пп. 1-4, при котором на стадии 1) указанное поверхностно-активное вещество представляет собой глицерилмоностеарат или сорбитанмоностеарат.

6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором на стадии 2) указанное поверхностно-активное вещество представляет собой поверхностно-активное вещество, имеющее HLB, больший или равный 10.

7. Способ по любому из пп. 1-6, при котором на стадии 2) указанное второе поверхностно-активное вещество выбрано из группы, содержащей любой



тритерпеноидный сапонин или их смесь, полисорбаты, полоксамер, желатин, производные полиэтиленгликоля, пальмитат сахарозы.

**8.** Способ по любому из пп. 1-7, при котором поверхностно-активное вещество стадии 1) и поверхностно-активное вещество стадии 2) добавляют в таком суммарном количестве по массе, чтобы получить отношение липофильный активный ингредиент : суммарное количество поверхностно-активных веществ примерно 1:0,25 – 1:1,75.

**9.** Способ по любому из пп. 1-8, при котором на стадии 2) дополнительно добавляют соединение, выбранное из фукозы или маннозы, или их производного в мономерной, олигомерной или полимерной форме, или метил-альфа-D-маннопиранозида, или фукозилированных соединений или маннозилатов, выбранных из группы, содержащей жирные кислоты, белки или N-ацетилглюкозамин.

**10.** Наноструктурированная композиция, полученная способом по любому из пп. 1-9.

**11.** Наноструктурированная композиция по п. 10, где указанная композиция содержит наночастицы, характеризующиеся диаметром примерно 250-350 нм и предпочтительно примерно 280-320 нм.

**12.** Композиция по любому из пп. 10 или 11 в виде суспензии или сухого порошка.

**13.** Фармацевтический илинутрицевтический, или косметический препарат, содержащий наноструктурированную композицию по п. 10 или 11, или 12.

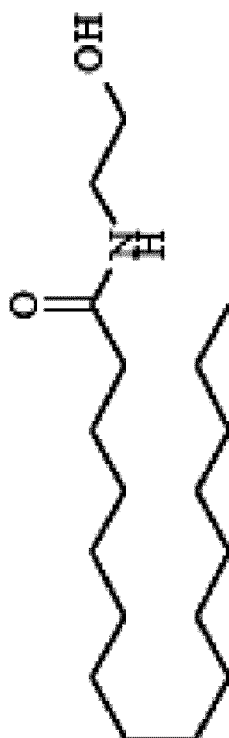
**14.** Фармацевтический илинутрицевтический, или косметический препарат, содержащий наноструктурированную композицию по п. 13 в виде крема, геля, спрея, эмульсии, пены, сухого порошка или суспензии для ингаляции, капсулы, таблетки, гранулята, суппозитория, глазных капель, водной суспензии, чрескожного пластыря.

**15.** Наноструктурированная композиция по пп. 10-12 или фармацевтический, илинутрицевтический, или косметический препарат по п. 13 или 14 для медицинского применения.

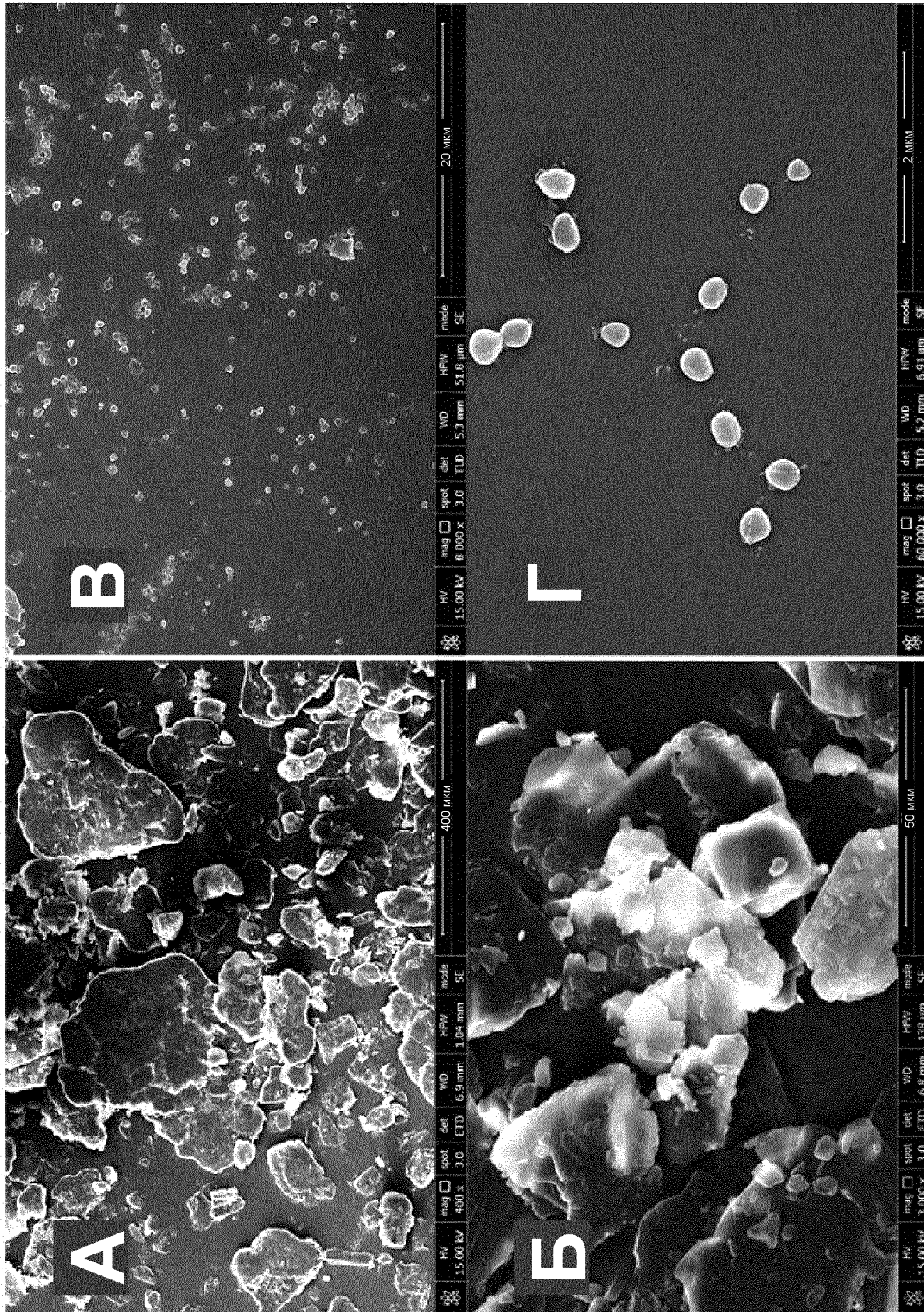
**16.** Наноструктурированная композиция по любому из пп. 10-12 или фармацевтический, илинутрицевтический, или косметический препарат по п. 13 или 14 для медицинского применения при лечении состояния из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез, легочные инфекции и воспаления, атеросклероз, астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Крона, колит и глаукому.

17. Способ лечения состояния, выбранного из группы, включающей псориаз, дерматит, экзему, акне, фолликулит, педикулез, легочную инфекцию и воспаление, атеросклероз, астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, болезнь Крона, колит и глаукому, включающий стадию введения пациенту, страдающему от такого состояния, наноструктурированной композиции по любому из пп. 10-12 или фармацевтического, или нутрицевтического, или косметического препарата по п. 13 или 14.

1 Композиция для доставки липофильных  
активных ингредиентов

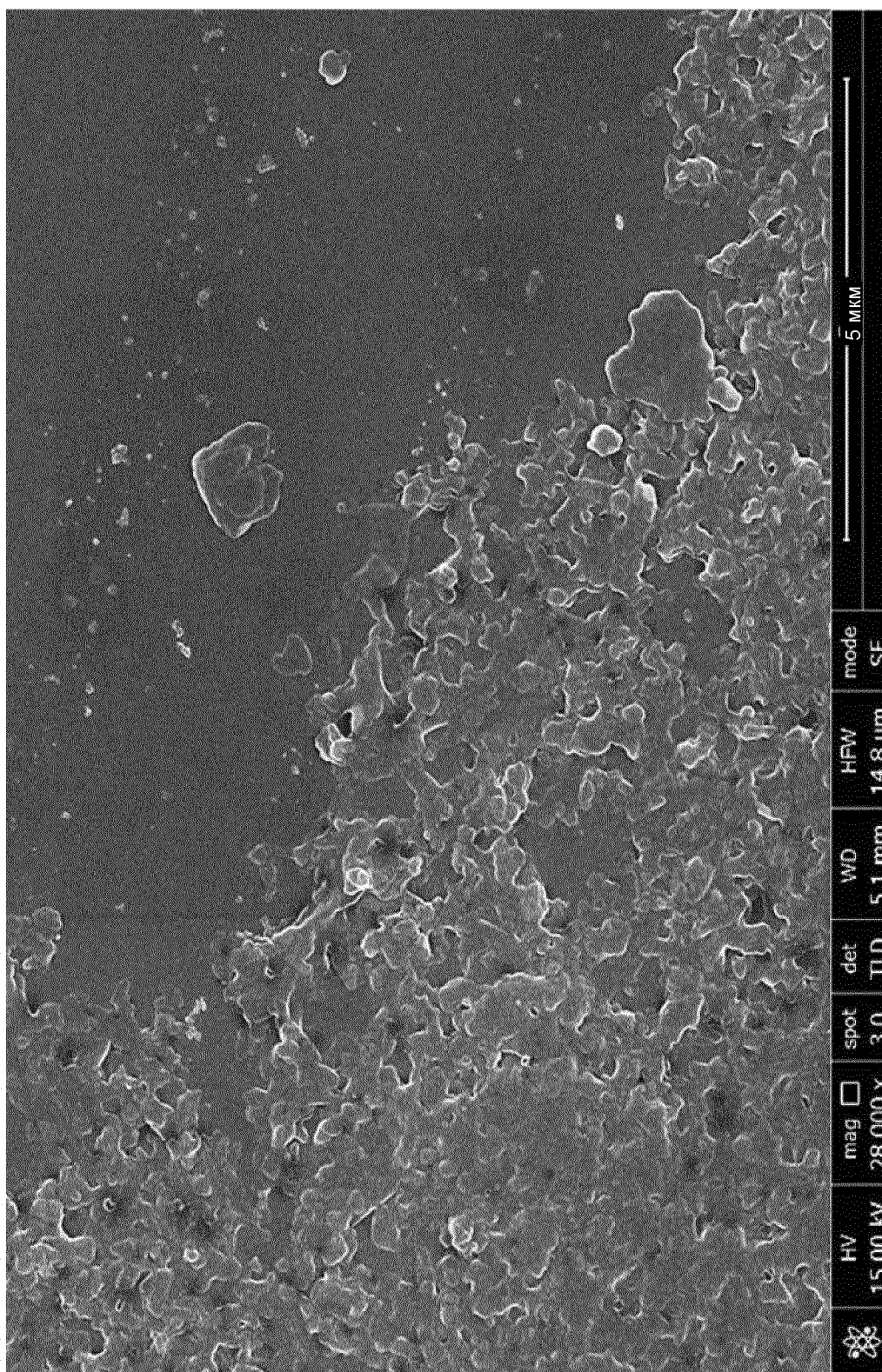


ФИГ. 1



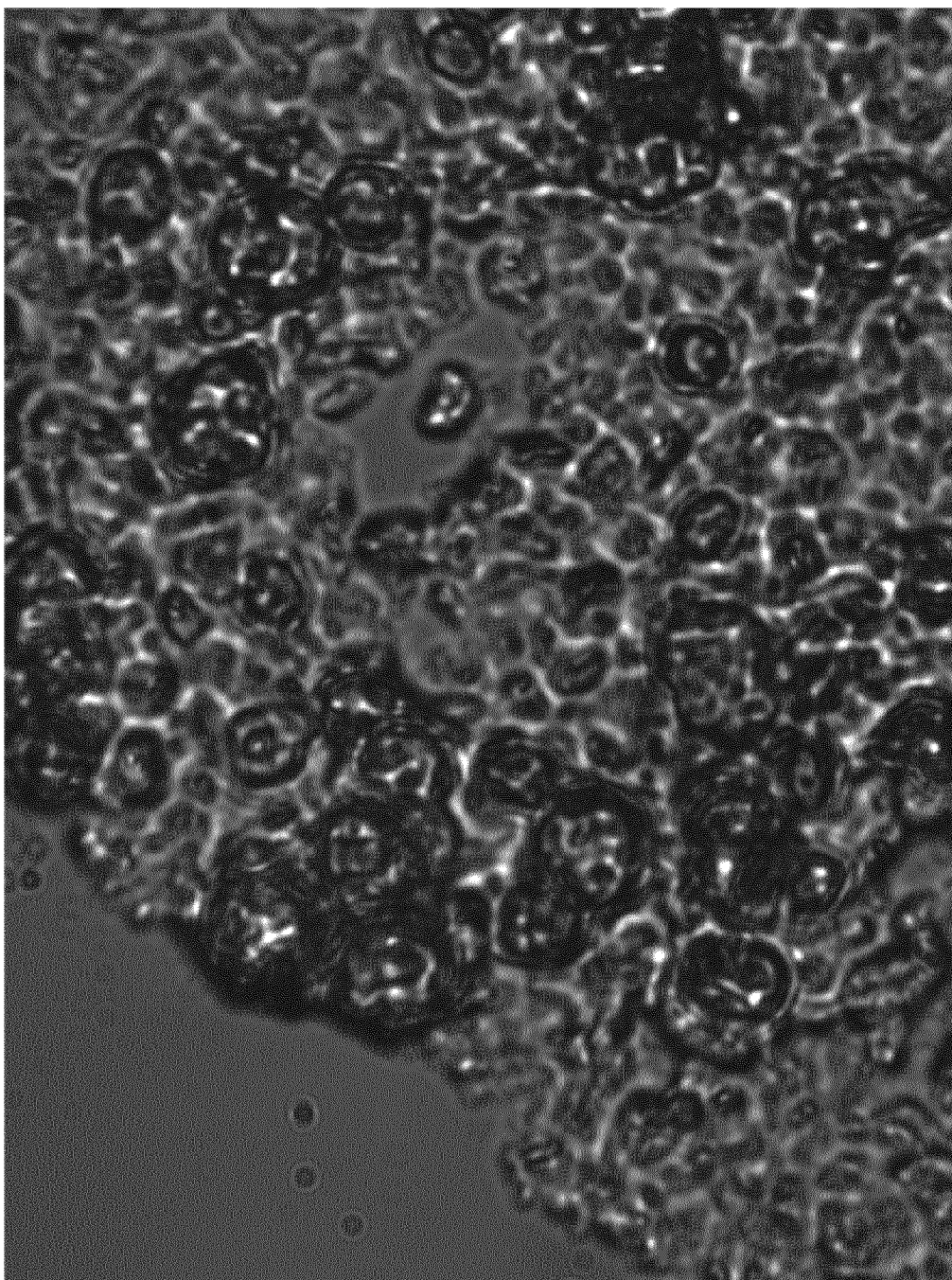
ФИГ. 2

3 Композиция для доставки липофильных активных ингредиентов

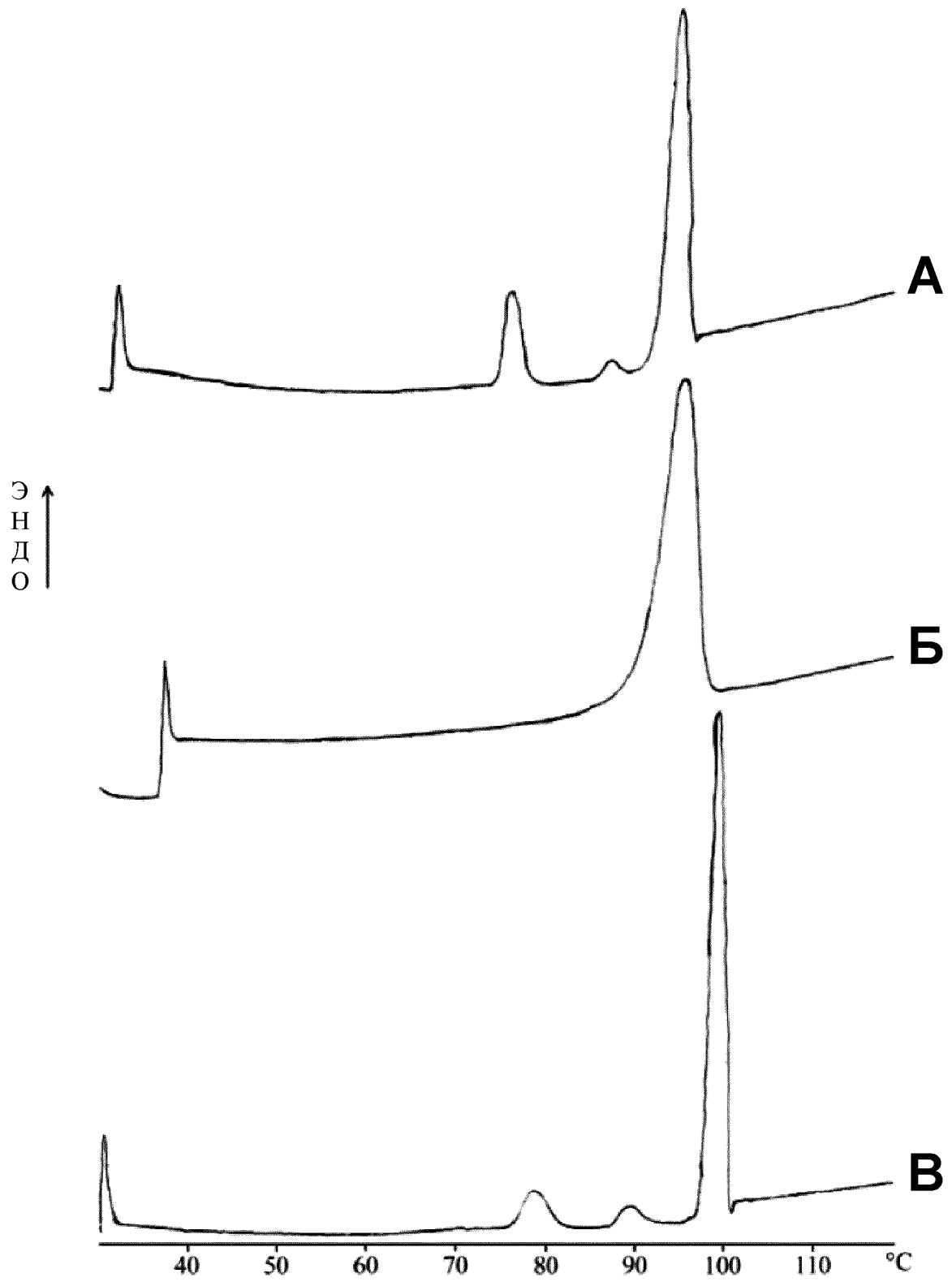


ФИГ. 3

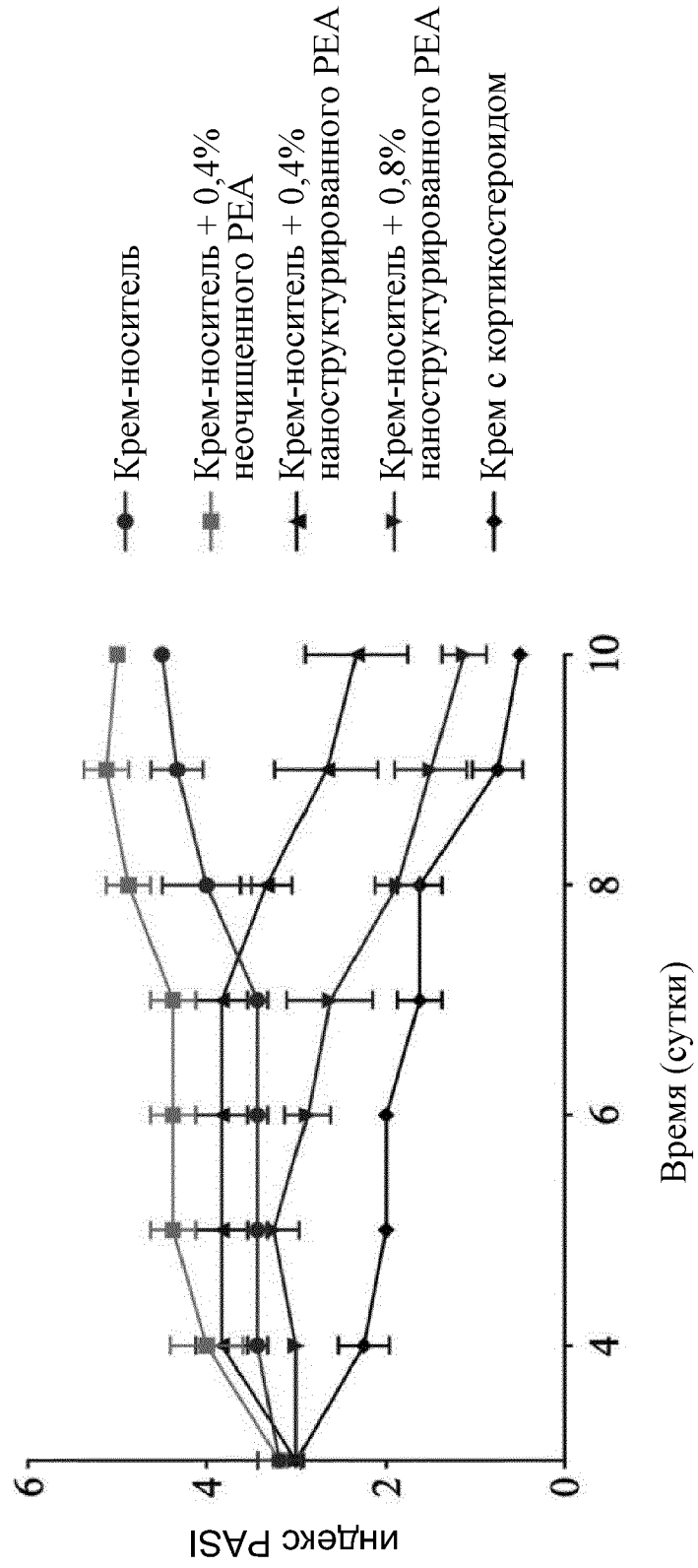




**ФИГ. 4**

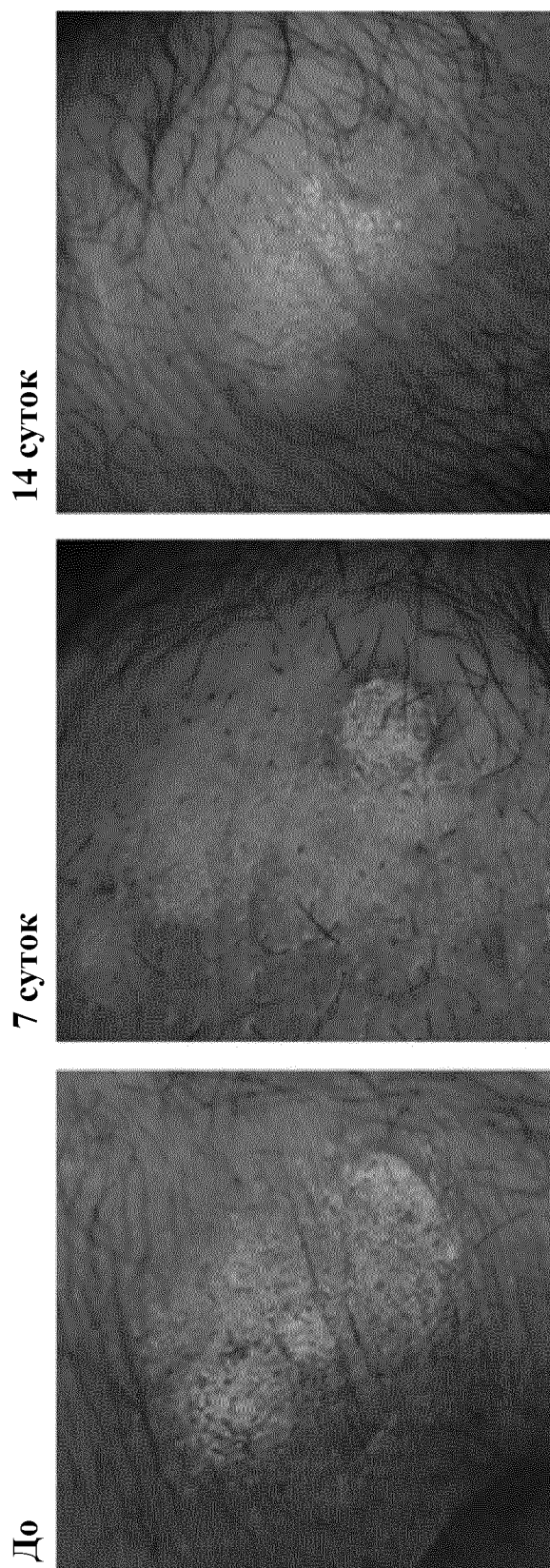


ФИГ. 5

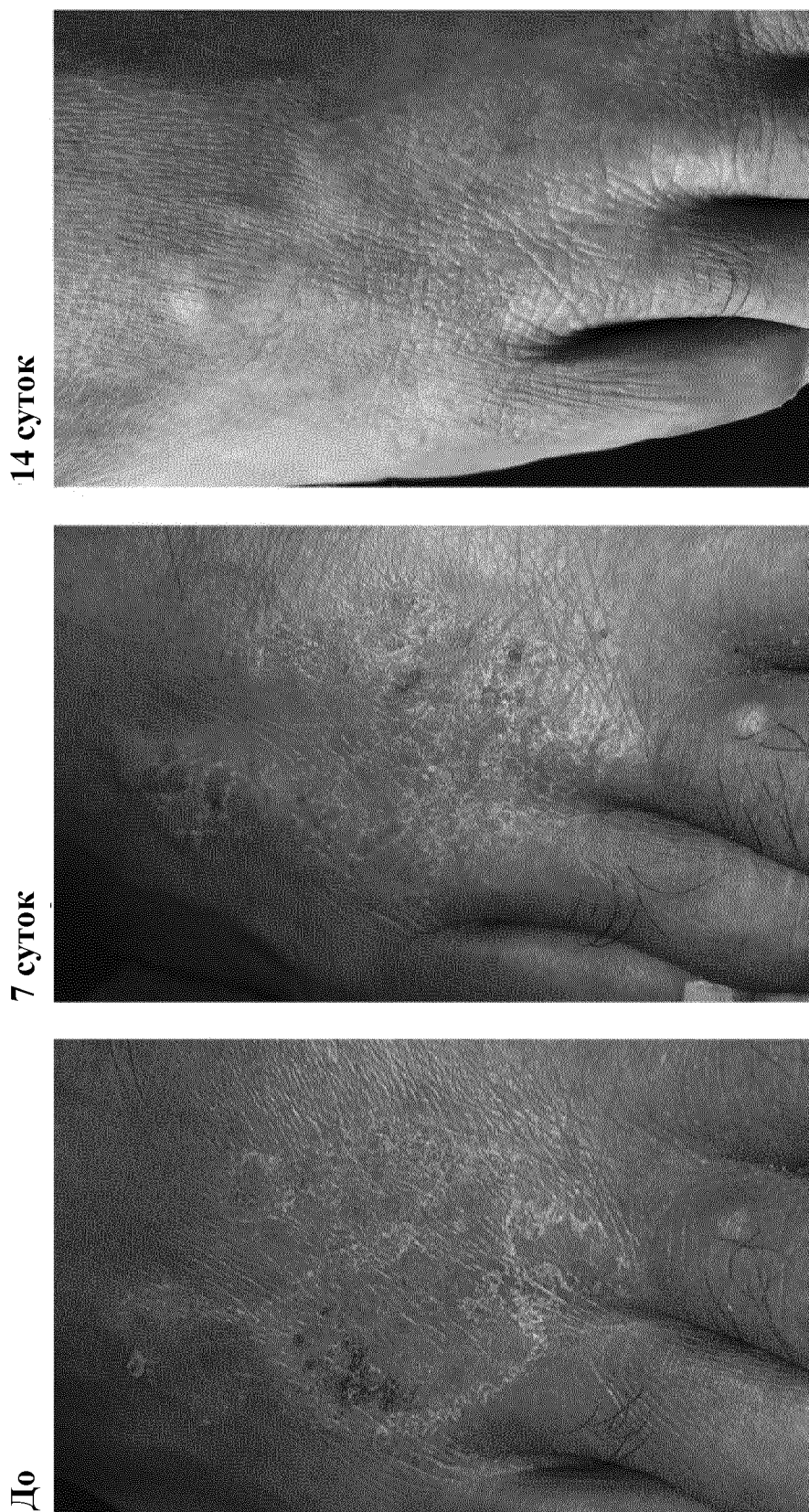


Фиг. 6





ФИГ. 7



ФИГ. 8