

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390819** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/352* (2006.01)  
*A61P 27/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.10.04

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КАННАБИНОИД, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) 63/087,618

(32) 2020.10.05

(33) US

(86) PCT/IB2021/059094

(87) WO 2022/074541 2022.04.14

(71) Заявитель:

**МАКС БАЙОЛОДЖИ КО. ЛТД. (КН)**

(72) Изобретатель:

**Шах Сунил (GB), Нгу Шон (КН)**

(74) Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены композиции, содержащие каннабиноид (например, каннабидиол) и необязательно одно или несколько других биологически активных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, включая офтальмологические заболевания или патологические состояния, дерматологические патологические состояния, инфекции, воспалительные заболевания и нарушения зрения. В настоящем изобретении также предложены композиции и способы получения композиций, содержащих каннабиноиды, для косметических дерматологических применений и контактных линз с фармацевтическим покрытием. Кроме того, в настоящем изобретении предложены средства доставки, включая липидно-полимерные частицы, и способы получения липидно-полимерных частиц для доставки композиций субъекту.

**A1**

**202390819**

**202390819**

**A1**

# КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ КАННАБИНОИД, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## Уровень техники

5           Офтальмологические патологические состояния, такие как синдром сухого глаза, поражают миллионы взрослых в Соединенных Штатах Америки. Дисфункция мейбомиевых желез (MGD) представляет собой основную причину синдрома сухого глаза и, наряду с блефаритом и мейбомианитом, характеризуется воспалением мейбомиевых желез и участков кожи вокруг век. Инфекции кожи (например, акне) и гениталий  
10 (например, бактериальный вагиноз или кандидоз) также часто ассоциированы с воспалением. Настоящее изобретение направлено на потребность в новых фармакологических составах, которые являются эффективными для лечения офтальмологических, дерматологических, инфекционных, воспалительных заболеваний, а также нарушений зрения, таких как пресбиопия, миопия и астигматизм, а также являются  
15 эффективными для косметических вариантов применения, связанных с пигментацией кожи. Кроме того, 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  
20 проблемы со стабильностью, разложением и биодоступностью препятствуют широкому внедрению таких систем доставки. Соответственно, для эффективной доставки биологически активных средств требуются новые составы систем доставки.

## Краткое описание сути изобретения

25           В настоящем изобретении предложены композиции, содержащие каннабиноиды (например, каннабидиол) и необязательно другие биологически активные средства для лечения и/или предупреждения заболеваний, включая офтальмологические заболевания или состояния, дерматологические состояния, инфекции, воспалительные заболевания и нарушения зрения. В настоящем изобретении также предложены композиции и способы  
30 получения композиций, содержащих каннабиноиды, для косметических дерматологических применений и контактных линз с фармацевтическим покрытием. Кроме того, в настоящем изобретении предложены средства доставки, включая липидно-полимерные частицы, и способы получения липидно-полимерных частиц для доставки композиций субъекту.

35           В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции

для лечения или предупреждения офтальмологического патологического заболевания, содержащей терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида (например, каннабидиола или его производных) и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества или носителя, где каннабиноид присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-С4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-С1).

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола и лимонена, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции.

В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит один или несколько флавоноидов, выбранных 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, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где присутствует один или несколько флавоноидов при концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10%

(например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит  $\beta$ -ситостерол, где  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит метилсалицилат, токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит загуститель, солюбилизующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор pH, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления солюбилизующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора (TBS), воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола, трегалозы или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (БАК), цетримония, пербората натрия, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорбутанола или их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, сульфита натрия, витамина Е, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, резвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина или их комбинаций.

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция инкапсулирована в липосомы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит жидкий состав, подходящий для применения в качестве глазных капель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит водный раствор, содержащий по меньшей мере один водорастворимый каннабиноид и солевой раствор. В некоторых вариантах осуществления композиция нанесена на наночастицы.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде геля, тонкой пленки, мази, неводного раствора, твердой формы, пасты, жидкости, аэрозоля, миста, полимера, пленки, эмульсии, суспензии или состава для инъекций. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид присутствует в композиции в концентрации от  
15 приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 10% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.), 5% (масс./масс.), 6% (масс./масс.), 7% (масс./масс.), 8% (масс./масс.), 9% (масс./масс.) или 10% (масс./масс.)) и суспендированы в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 80% (масс./масс.) (например, 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.), 50% (масс./масс.), 60%  
20 (масс./масс.), 70% (масс./масс.) или 80% (масс./масс.)), минеральное масло в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 50% (масс./масс.) (например, приблизительно 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.) или 50% (масс./масс.)) и ланолин в концентрации от приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 5% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4%  
25 (масс./масс.) или 5% (масс./масс.)).

В некоторых вариантах осуществления композиция нанесена на obturatory слезных точек, а в дополнительных вариантах осуществления obturatory слезных точек покрыты или пропитаны фармацевтической композицией, например, пропитаны наночастицами, содержащими фармацевтическую композицию.

30 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

35 В другом аспекте в настоящем изобретении предложена контактная линза с

фармацевтическим элюированием, включая контактную линзу, покрытую фармацевтической композицией или заключенную в нее, описанную в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция высвобождается из контактной линзы, когда линзу помещают на глаз индивидуума.

5 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения у индивидуума офтальмологического патологического заболевания, включающий а) получение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз индивидуума с подозрением на наличие офтальмологического патологического состояния.

10 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме глазных капель, мази, контактной линзы, покрытой фармацевтической композицией или заключенной в нее, или obturатора слезных точек, покрытого фармацевтической композицией, и введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции включает нанесение глазных капель, мази, контактной линзы или obturатора слезных точек на глаз человека.

15 В некоторых вариантах осуществления офтальмологическое патологическое состояние представляет собой кератит. В некоторых вариантах осуществления кератит представляет собой бактериальный кератит, протозойный кератит, грибковый кератит или вирусный кератит.

20 В некоторых вариантах осуществления офтальмологическое патологическое состояние представляет собой конъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления конъюнктивит представляет собой бактериальный конъюнктивит или вирусный конъюнктивит.

25 В некоторых вариантах осуществления офтальмологическое патологическое состояние представляет собой эписклерит, склерит, эрозию роговицы, воспаление глаза, повреждение глаза после операции на глазах (например, лазерной хирургии глаза), блефароконъюнктивит, розацеа глаз или глаукому.

30 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения человека, страдающего синдромом сухого глаза, включающий а) получение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего синдромом сухого глаза.

35 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения человека, страдающего мейбومیанитом, включающий а) получение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества

фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего мейбوميанитом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкую офтальмологическую композицию, раствор, суспензию, эмульсию или гелевую систему для введения *in situ*. В некоторых вариантах осуществления, где  
5 фармацевтическая композиция представляет собой твердую офтальмологическую композицию, выбранную из группы, состоящей из геля и мази, фармацевтическую композицию вводят в веко человека.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения человека, страдающего блефаритом, включающий а) получение фармацевтической композиции,  
10 описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего блефаритом.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой жидкую офтальмологическую композицию. В некоторых вариантах осуществления жидкая офтальмологическая композиция выбрана из группы, состоящей из раствора,  
15 суспензии, эмульсии и гелевой системы *in situ*.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой твердую офтальмологическую композицию, которая представляет собой гель или мазь, и фармацевтическую композицию вводят перед сном (например, в ночное время или  
20 в дневное время) в глаз человека, например, для лечения синдрома сухого глаза или MGD).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен набор для лечения офтальмологического патологического состояния, содержащий а) первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения  
в дневное время, и б) второй офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения перед сном (например, в ночное время или в дневное время),  
25 где второй офтальмологический состав имеет более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав. В некоторых вариантах осуществления первый и второй офтальмологические составы содержат каннабиноид или его производное в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%,  
30 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%). В некоторых вариантах осуществления первый офтальмологический состав представляет собой глазные капли, где  
35 глазные капли представляют собой раствор, суспензию или эмульсию. В некоторых

вариантах осуществления второй офтальмологический состав выбран из группы, состоящей из геля для введения *in situ*, геля и мази.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов фармацевтическая композиция дополнительно содержит мицеллярную воду. В  
5 дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения  
10 офтальмологического патологического состояния у индивидуума, включающий а) введение первого офтальмологического состава в глаз индивидуума, где первый офтальмологический состав представляет собой жидкий офтальмологический состав, который содержит по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от  
15 приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции, и  
20 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, и б) введение в глаз второго офтальмологического состава, где второй офтальмологический состав содержит по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%  
25 или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8 %, 9% или 10%) от массы композиции и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, и где второй офтальмологический состав имеет  
30 более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав. В некоторых вариантах осуществления второй офтальмологический состав вводят в область, окружающую глаз. В некоторых вариантах осуществления второй офтальмологический состав вводят в область, окружающую веко. В некоторых вариантах осуществления первый офтальмологический состав выбран из группы, состоящей из раствора, суспензии и эмульсии. В некоторых  
35 вариантах осуществления второй офтальмологический состав выбран из группы, состоящей



из образующегося *in situ* геля, геля и мази. В некоторых вариантах осуществления второй офтальмологический состав вводят приблизительно перед сном. В некоторых вариантах осуществления первый офтальмологический состав вводят в дневное время или в светлое время суток. В некоторых вариантах осуществления первый офтальмологический состав вводят по схеме дозирования, выбранной из группы, состоящей из одного раза в день, двух раз в день, трех раз в день, четырех раз в день, пяти раз в день, шести раз в день, семи раз в день, восьми раз в день, девяти раз в день, десяти раз в день, одиннадцати раз в день, двенадцати раз в день и ежечасного введения.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит мед манука.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективные количества а) каннабиноида и б) парасимпатического агониста. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит активное средство, выбранное из группы, состоящей из симпатического антагониста, симпатического агониста и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления активное средство представляет собой симпатический антагонист. В некоторых вариантах осуществления активное средство представляет собой комбинацию симпатического агониста и симпатического антагониста. В некоторых вариантах осуществления симпатический антагонист представляет собой блокатор альфа-адренорецепторов, такой как дапипразол и тимоксамин. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид представляет собой каннабидиол. В некоторых вариантах осуществления активное средство представляет собой симпатический агонист. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид представляет собой CBD-1, парасимпатический агонист представляет собой пилокарпин, а симпатический агонист представляет собой бримонидин.

В некоторых вариантах осуществления каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

30 В некоторых вариантах осуществления парасимпатический агонист представляет собой холинергический агонист. В дополнительных вариантах осуществления парасимпатический агонист выбран из группы, состоящей из бетанехола, карбамилхолина, цевимелина и пилокарпина. В некоторых вариантах осуществления парасимпатический агонист представляет собой ингибитор холинэстеразы. В дополнительных вариантах осуществления ингибитор холинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-

тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, неконкурентного кофеина, пиперидинов, донепезила, такрина, эдрофония, гуперзина, ладостигила, унгеремина и лактукопикрина.

5 В некоторых вариантах осуществления симпатический агонист выбран из группы, состоящей из бримонидина, клонидина, гуанфацина, гуанабенза, гуаноксабенза, гуанетидина, йопидина, тизанидина и ксилазина.

В некоторых вариантах осуществления симпатический агонист представляет собой адренергический агонист. В дополнительных вариантах осуществления агонист  
10 адренергических рецепторов представляет собой агонист  $\alpha 2$ -адренорецепторов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена,  
15 цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола и лимонена, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%,  
20 например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов,  
25 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, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких  
30 флавоноидов, где присутствует один или несколько флавоноидов при концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%,  
35 например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%,

3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции.

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит солюбилизующее средство, необязательно выбранное из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для нанесения на глаза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит жидкий состав, подходящий для применения в качестве глазных капель или obturатора слезных точек.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция содержит CBD-1, пилокарпин или карбахол и бримонидин или йопидин.

15 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения нарушения зрения, включающий а) получение фармацевтической композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз субъекта, идентифицированного как имеющего нарушение зрения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме глазных капель или мази.

20 В некоторых вариантах осуществления нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из пресбиопии, дальнозоркости и астигматизма. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта по меньшей мере два раза в день в течение курса лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта по меньшей мере один раз в день в течение курса лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта по меньшей мере один раз в два дня в течение курса

25 лечения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта с интервалом дозирования, выбранным из группы, состоящей из четырех раз в день, трех раз в день, двух раз в день, одного раза в день, одного раза в два дня, одного раза в три дня и одного раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят каждый день в течение по меньшей мере семи дней.

30 В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция для местного применения для лечения или предупреждения дерматологического патологического состояния. Композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации

35 от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до

приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7 %, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 4%, например, приблизительно 2%, 3% или 4%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 4%, например, приблизительно 2% или 3%) от массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-С4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-С1).

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-тепинола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена. В некоторых вариантах осуществления один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%,

например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%,  
5 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических  
10 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, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где присутствует один или несколько  
15 флавоноидов при концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы  
20 композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит  $\beta$ -ситостерол или метилсалицилат, где  $\beta$ -ситостерол или метилсалицилат присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно  
25 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения  
30 дополнительно содержит токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, где токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно  
35 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%,

0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%) от массы композиции.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит одно или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противопротозойного средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика и  
10 противовирусного средства.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит загуститель, солюбилизующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор pH, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество, дополнительное  
15 поверхностно-активное вещество, вещество, способствующее проникновению, хелатирующее средство или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, целлюлозы, хитозана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления  
20 солюбилизующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора, воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола, трегалозы и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (ВАК), цетримония, пербората натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций.  
25 В некоторых вариантах осуществления антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, сульфита натрия, витамина Е, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, резвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина и их комбинаций.  
30

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит фармацевтически приемлемый носитель, содержащий гидрофобное или  
35 липофильное вещество, включая парафиновое масло, минеральное масло, вазелиновое

масло, пчелиный воск, бутилгидрокситолуол, жидкий ланолин, пропиленкарбонат, сложный эфир C8-C18 органической кислоты, C8-C30 жирный спирт, силиконовое масло, растительное масло, фракционированное или гидрогенизированное растительное масло, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, фосфолипид, диметилизосорбид, летучий  
5 растворитель, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилформамид; диметилсульфоксид или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления композиция инкапсулирована в липосомы, мицеллы, ниосомы, фуллерены, наноболочки, квантовые точки, дендримеры, липидно-полимерные наночастицы или их комбинацию.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения покрыта наночастицами или заряженными полимерами. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде пены, крема, пасты, геля, аэрозоля, мази, шампуня или лосьона.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления  
15 композиция для местного применения содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

В некоторых вариантах осуществления каннабиноид присутствует в композиции в концентрации от приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 10% (масс./масс.)  
20 (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.), 5% (масс./масс.), 6% (масс./масс.), 7% (масс./масс.), 8% (масс./масс.), 9% (масс./масс.) или 10% (масс./масс.)) и суспендированы в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 80% (масс./масс.) (например, 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.), 50%  
25 (масс./масс.), 60% (масс./масс.), 70% (масс./масс.) или 80% (масс./масс.)), минеральное масло в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 50% (масс./масс.) (например, приблизительно 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.) или 50% (масс./масс.)) и ланолин в концентрации от приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 5% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3%  
30 (масс./масс.), 4% (масс./масс.) или 5% (масс./масс.)).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий а) получение композиции для местного применения по любому из пунктов формулы изобретения и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного  
35 применения на кожу субъекта с подозрением на наличии дерматологического

патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления дерматологическое патологическое состояние представляет собой экзему. В некоторых вариантах осуществления дерматологическое патологическое состояние представляет собой дерматит. В некоторых вариантах осуществления дерматит представляет собой атопический дерматит, контактный дерматит, себорейный дерматит, периоральный дерматит или ксеротическую экзему.. В некоторых вариантах осуществления дерматологическое патологическое состояние представляет собой псориаз, вульгарные угри, сухость кожи, дерматофитию стоп, крапивницу, импетиго, немеланомный рак, зудящий дерматоз, розовые угри, старение кожи или перхоть.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения бактериального вагиноза. Композиция содержит терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, где каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до 15 приблизительно 30% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 20 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23% , 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1). В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит загуститель, солубилизирующее средство, регулятор pH, консервант, поверхностно-активное вещество или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой 30 камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (БАК), цетримония, пербората натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций.

35 В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой крем, мазь,



гель, суппозиторий или капсулу. В некоторых вариантах осуществления композиция не является текучей, а концентрация каннабиноидов составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 30% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8% , 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28 %, 29% или 30%) (масс./масс.).

10 В некоторых вариантах осуществления композиция содержит антибиотик, где антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлоксацина, норфлоксацина, афлоксама, цiproфлакcина, азитромицина и цефлтоксина. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит стероид, где стероид выбран из группы, состоящей

15 из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона и фторметолона.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения индивидуума, у которого имеется бактериальный вагиноз, включающий а) получение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по

20 меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, мази, геля, суппозитория и капсулы. В

25 дополнительных вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на поверхности слизистой оболочки вагинальной полости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную

30 поверхность включает нанесение мази, геля или крема на неслизистую поверхность вульвы индивидуума. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме суппозитория или капсулы, и введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает введение суппозитория или капсулы в вагинальную полость индивидуума.

35 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция

дополнительно содержит антибиотик. В дополнительных вариантах осуществления антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, цiproфлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения индивидуума, у которого имеется кандидоз, включающий а) получение фармацевтической композиции, которая содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и б) введение терапевтически эффективного количества

15 фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, мази, геля, суппозитория и капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, где введение терапевтически эффективного количества

20 фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на поверхности слизистой оболочки вагинальной полости индивидуума. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает

25 нанесение мази, геля или крема на неслизистую поверхность вульвы индивидуума. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в форме суппозитория или капсулы, где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает введение суппозитория или капсулы в вагинальную полость индивидуума. В некоторых вариантах

30 осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит противогрибковое средство, например, флуконазол. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит стероид для местного применения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит противогрибковое средство (например, флуконазол) и стероид

35 для местного применения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая

композиция дополнительно содержит антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, цiproфлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

5 В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

10 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен набор для лечения бактериального вагиноза или кандидоза, содержащий а) пессарий, содержащий фармацевтическую композицию, которая содержит каннабиноид или его производные, или покрытый ей, и б) состав для местного применения, содержащий каннабиноид или его производное.

15 В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция для местного применения для осветления кожи, которая содержит терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации  
20 от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%,  
25 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от  
30 приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или  
35 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например,

приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2% или 3%) от массы композиции.

5 В некоторых вариантах осуществления каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

10 В некоторых вариантах осуществления средство для осветления кожи выбрано из группы, состоящей из гидрохинона, L-аскорбиновой кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, арбутина, койевой кислоты, экстракта цветков маргаритки, экстракта солодки и экстракта плаценты. В некоторых вариантах осуществления средство для осветления кожи представляет собой ингибитор тирозиназы. В некоторых вариантах осуществления средство для осветления кожи представляет собой гидрохинон. В  
15 некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи составляет приблизительно 4%. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи составляет приблизительно 10%.

20 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, клиндамицина, лимециклина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлоксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлоксина, азитромицина и цефлтоксина.

25 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит стероид. В некоторых вариантах осуществления стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона, фторметолона. Другие глюкокортикоиды, применимые в способе лечения, включают без  
30 ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алелометазон, алгестон, амцинонид, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон (EUMOVATE®), клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, флуокортолон, флуперолона ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флурандренолид,  
35 флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон,

галопредона ацетат, гидрокортиарнат, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднивал, преднилиден, тиксотонамид, тридинецинтонацеколотон, триамцинолона гексацетонид, их комбинации и их смеси.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит витамин. В некоторых вариантах осуществления витамин выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина В, витамина С, витамина D и витамина Е.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит средство для лечения акне. В некоторых вариантах осуществления средство выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гликолевой кислоты или молочной кислоты.

15 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит средство для лечения морщин и/или мимических морщин. В некоторых вариантах осуществления средство для лечения морщин и/или мимических морщин линий представляет собой ретиноид. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-тепинола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит  $\beta$ -ситостерол, где  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит метилсалицилат, где метилсалицилат присутствует в концентрации от 20 30 приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 35 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции. В некоторых вариантах

осуществления композиция для местного применения содержит токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, где токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% или 20%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит одно или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противопротозойного средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика, и противовирусного средства.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит загуститель, солюбилизующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор pH, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество, дополнительное поверхностно-активное вещество, вещество, способствующее проникновению, хелатирующее средство или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, целлюлозы, хитозана и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора, воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола, трегалозы и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (ВАК), цетримония, пербората

натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления антиоксидант выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, сульфита натрия, витамина E, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, резвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит фармацевтически приемлемый носитель, который содержит гидрофобное или липофильное вещество, включая парафиновое масло, минеральное масло, вазелиновое масло, пчелиный воск, бутилгидрокситолуол, жидкий ланолин, пропиленкарбонат, сложный эфир C8-C18 органической кислоты, C8-C30 жирный спирт, силиконовое масло, растительное масло, фракционированное или гидрогенизированное растительное масло, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, фосфолипид, диметилизосорбид, летучий растворитель, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилформаид, диметилсульфоксид или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления композиция для местного применения содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

В некоторых вариантах осуществления композиция инкапсулирована в липосомы, мицеллы, ниосомы, фуллерены, нанооболочки, квантовые точки, дендримеры, липидно-полимерные композиции (например, липидно-полимерные наночастицы), или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления композиция покрыта наночастицами или заряженными полимерами. В некоторых вариантах осуществления композиция составлена в виде пены, крема, пасты, геля, аэрозоля, мази, шампуня или лосьона. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид присутствует в композиции в концентрации от приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 10% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.), 5% (масс./масс.), 6% (масс./масс.), 7% (масс./масс.), 8% (масс./масс.), 9% (масс./масс.) или 10% (масс./масс.)) и суспендированы в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 80% (масс./масс.) (например, 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.), 50% (масс./масс.), 60% (масс./масс.), 70% (масс./масс.) или 80% (масс./масс.)), минеральное масло в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 50% (масс./масс.) (например, приблизительно 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.) или 50% (масс./масс.)) и ланолин в концентрации от приблизительно 1%

(масс./масс.) до приблизительно 5% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.) или 5% (масс./масс)).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий а) получение композиции для местного применения, описанной в данном документе, и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличии дерматологического патологического состояния.

В некоторых вариантах осуществления дерматологическое патологическое состояние представляет собой избыточное потемнение кожи субъекта, печеночное пятно, гиперпигментацию, ассоциированную с чрезмерным воздействием ультрафиолетового излучения, возрастное пятно или себорейный кератоз.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ осветления и/или отбеливания цвета кожи субъекта, включающий а) получение композиции для местного применения, описанной в данном документе, и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция для местного применения для лечения акне. Композиция содержит терапевтически эффективное количество средства от акне и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%,



например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3% или 4%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2% или 3%) от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1). В некоторых вариантах осуществления средство для лечения акне выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гликолевой кислоты или молочной кислоты. В некоторых вариантах осуществления средство для лечения акне представляет собой ретинол. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения для лечения акне дополнительно содержит антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, клиндамицина, лимециклина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения для лечения акне дополнительно содержит стероид. В дополнительных вариантах осуществления стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона, фторметолона. Другие глюкокортикоиды, применимые в способе лечения, включают без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алелометазон, алгестон, амцинонид, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон (EUMOVATE®), клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолит, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуоокортина бутил, флуоокортолон, флуперолона ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флурандренолит, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортарнат, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, мометазона фуруат, параметазон,

предникарбат, преднизолон 25-диэтиламиноацетат, преднизолон натрия фосфат, преднивал, преднилиден, тиксотонамид, тридинецинтонацеколотон, триамцинолона гексацетонид, их комбинации и их смеси.

5 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения для лечения акне дополнительно содержит витамин. В дополнительных вариантах осуществления витамин выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина В, витамина С, витамина D и витамина Е.

10 В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления композиция для местного применения содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления композиция для местного применения содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство.

15 В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения акне субъекта, включающий а) получение композиции для местного , применения, описанной в данном документе, и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличии дерматологического патологического состояния.

20 В другом аспекте в настоящем изобретении предложена композиция, которая содержит терапевтически эффективное количество каннабиноида, где фармацевтическая композиция представляет собой порошок, который содержит гостевую частицу, прикрепленную к частице-носителю. В некоторых вариантах осуществления гостевая частица, частица-носитель или обе содержат по меньшей мере один каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабиноид каннабигеролового типа, каннабихроменового типа, каннабидиолового типа, каннабинолового типа, каннабиельсоинового типа и изо-тетрагидроканнабинолового типа, каннабициклолового типа и каннабицитранового типа. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид представляет собой каннабиноид каннабидиолового типа. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид каннабидиолового типа выбран из группы, состоящей из каннабидиола (CBD-1), каннабидиоловой кислоты (CBDA), 25 каннабомбилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

30 В некоторых вариантах осуществления гостевая частица, частица-носитель или обе частицы дополнительно содержат биологически активное средство. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство представляет собой седативное

средство, анксиолитическое средство или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство выбрано из группы, состоящей из пентобарбитала, секобарбитала, диазепама, хлордиазепоксида, празепама, клоназепама, мидазолама, нитразепама, оксазепама, лоразепама, алпразолама, буспирона, флуразепама, темазепама, триазолама, хлоралгидрата, золпидема, зопиклона, эзопиклона и дифенгидрамина.

В некоторых вариантах осуществления частица-носитель, гостевая частица или обе могут содержать средство, регулирующее растворимость, где средство, регулирующее растворимость, включает анионогенное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество; неионогенное поверхностно-активное вещество, цвиттерионное поверхностно-активное вещество, аминокислоту, сахар, водорастворимый полимер, разрыхлитель или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления частица-носитель, гостевая частица или обе содержат терпен, выбранный из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола и лимонена, где терпен присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1%, например, приблизительно 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% или 0,1%, например, от приблизительно 0,1% до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%) от массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления гостевые частицы представляют собой микронизированные частицы, агрегированные липосомы или агрегированные наночастицы. В некоторых вариантах осуществления гостевая частица содержит по меньшей мере один каннабидиол.

В некоторых вариантах осуществления частица-носитель содержит лактозу, D-маннит, сорбит, эритрит, дигидрат  $\alpha$ -трегалозы, декстрозу, моногидрат глюкозы, мальтит, мальтозу, ксилит, гидроксиапатит, безводную D-рафинозу, пентагидрат раффинозы, поверхностно-активное вещество, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA)), микрокристаллическую целлюлозу (МСС), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), аминокислоту, стеарат магния или циклодекстрины.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит два типа гостевых частиц, прикрепленных к одному или нескольким типам частиц-носителей, где первая гостевая частица содержит каннабиноид, а вторая гостевая частица содержит биологически активное средство. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит два или более типов частиц-носителей, прикрепленных к одному или более типам гостевых частиц. В некоторых вариантах осуществления гостевая частица содержит по меньшей мере один каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления гостевые частицы медленно высвобождаются в легкие субъекта, когда фармацевтическая композиция вдыхается индивидуумом. В некоторых вариантах осуществления размер частиц носителя по меньшей мере в 5 раз превышает средний размер гостевых частиц. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена в виде ингалятора для сухого порошка.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения состояния субъекта, включающий: а) введение композиции, как описано в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества композиции в дыхательные пути индивидуума, идентифицированного как такого, у которого имеется состояние; где состояние выбрано из группы, состоящей из нарушения сна, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, психосоматического состояния, болезненного состояния, воспалительного состояния, астмы и диабета. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят с помощью инсуффляции. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой нарушение сна. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой тревожность. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой психосоматическое состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой боль. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой воспалительное состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой астму. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой диабет. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят в носовые пазухи и/или легкие. В некоторых вариантах осуществления психосоматическое состояние представляет собой бессонницу.

В другом 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).

5 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, 10 антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их 15 комбинацию.

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

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

20 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, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.

25 В некоторых вариантах осуществления концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 молярного % до приблизительно 10 молярных % (например, от приблизительно 0,1 % до приблизительно 1%, например, приблизительно 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% или 1%, например, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, например, приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% или 10%).

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

В некоторых вариантах осуществления концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% (например, от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 10 мол.%, например, приблизительно 6 мол.%, 7 мол.%, 8 мол.%, 35 9 мол.% или 10 мол.%, например, от приблизительно 10 мол.% до приблизительно 50%

мол.%, например, 15% мол.%, 20 мол.%, 25 мол.%, 30 мол.%, 35 мол.%, 40 мол.%, 45 мол.%, 50 мол.%) от общей липидной композиции.

В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50 (например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,1, например, приблизительно 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 или 0,1, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,50, например, 0,2, 0,3, 0,4 или 0,5).

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

В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство содержит каннабиноид, а доза составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг (например, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг, например, 0,02 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, 0,09 мг/кг или 0,10 мг/кг, например, от 0,1 мг/кг до приблизительно 1,0 мг/кг, например, 0,2 мг/кг, 0,3 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 или 1,0 мг/кг, например, от приблизительно 1,0 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, например, 2,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 4,0 мг/кг, 5,0 мг/кг, 6,0 мг/кг, 7,0 мг/кг, 8,0 мг/кг, 9,0 мг/кг или 10 мг/кг, например, от приблизительно 10 мг/кг до около 30 мг/кг, например, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 21 мг/кг, 22 мг/кг, 23 мг/кг, 24 мг/кг, 25 мг/кг, 26 мг/кг, 27 мг/кг, 28 мг/кг, 29 мг/кг или 30 мг/кг).

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, путем ингаляции, посредством распыления или трансдермально.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит мицеллярную воду. В дополнительных вариантах осуществления композиция содержит мицеллярную воду и каннабиноид. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит мицеллярную воду, каннабиноид и биологически активное средство. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит антиоксидант (например, лимонную кислоту или сульфит натрия). В некоторых вариантах осуществления композицию готовят с помощью включения липида посредством инъекции этанола. В некоторых вариантах осуществления липид вводят при температуре от 25 до 75 °C (например, 26 °C, 27 °C, 28 °C, 29 °C, 30 °C, 31 °C, 32 °C, 33 °C, 34 °C, 35 °C, 36 °C, 37 °C, 38 °C, 39 °C, 40 °C, 41 °C, 42 °C, 43 °C, 44 °C, 45 °C, 46 °C, 47 °C, 48 °C, 49 °C, 50 °C, 51 °C, 52

°C, 53 °C, 54 °C, 55 °C, 56 °C, 57 °C, 58 °C, 60 °C, 61 °C, 62 °C, 63 °C, 64 °C, 65 °C, 66 °C, 67 °C, 68 °C, 69 °C, 70 °C, 71 °C, 72 °C, 73 °C, 74 °C или 75 °C).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения 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 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 предложена композиция, содержащая терапевтически эффективное количество каннабиноида и мицеллярную воду. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит терапевтически эффективное количество биологически активного средства. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство содержит антибиотик, противогрибковый, противовирусный, анальгетик, антисептик, стероид, нестероидный противовоспалительное лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид присутствует в концентрации от 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий а) получение композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества композиции на кожу субъекта, идентифицированного как такого, у которого имеется состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние выбрано из группы, состоящей из акне, экземы, дерматита, псориаза, вульгарных угрей, сухости кожи, дерматомикоза стоп, крапивницы, импетиго, немеланомного рака, зудящего дерматоза, розовых угрей, старения кожи или перхоти.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения офтальмологического патологического состояния субъекта, включающий а) получение композиции, описанной в данном документе, и б) введение терапевтически эффективного количества композиции в глаз субъекта, идентифицированного как такого, у которого

имеется состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние выбрано из группы, состоящей из сухости глаза, блефарита, мейбомия, кератита, бактериального кератита, протозойного кератита, грибкового кератита, вирусного кератита, конъюнктивита, бактериального конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, эписклерита, склерита, эрозии роговицы, воспаления глаза, повреждения глаза после операции на глазах, блефароконъюнктивита, розацеа глаз, глаукомы и непереносимости контактных линз.

### Определения

Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже определен ряд терминов.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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 (например, терапевтический, диагностический или профилактический эффект), такому как белок, лекарственное средство, антиген, питательное вещество, косметическое средство, отдушка, 30 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)) 35 также могут быть представлять собой активное средство, хотя предпочтительно, чтобы



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 5 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.

10 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», 15 «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 20 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.

25 Термины «каннабидиол» и «CBD», используемые в данном документе, относятся как к классу соединений, так и к его прототипу, каннабидиолу. Во избежание путаницы термины «каннабидиол», «CBD» и «производное каннабидиола», используемые в данном документе, относятся к классу встречающихся в природе и синтетических фитоканнабиноидов на основе прототипа соединения, также широко известного как 30 каннабидиол. Термин «CBD-1» относится к прототипу члена класса CBD, каннабидиолу, который согласно соглашению IUPAC назван как 2-[(1R,6R)-6-изопропенил-3-метилциклогекс-2-ен-1-ил]-5-пентилбензол-1,3-диол (Фиг. 1).

Термины «композиция» или «фармацевтическая композиция», используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к смеси, содержащей по меньшей мере один 35 фармацевтически приемлемый активный ингредиент в комбинации с подходящими

фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

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

5 Используемый в данном документе термин «сухой» означает, что композиция имеет очень низкое содержание влаги, так что частицы легко диспергируются в ингаляторе с образованием аэрозоля. Это содержание влаги обычно ниже приблизительно 10% от массы композиции, обычно ниже приблизительно 5% от массы композиции и предпочтительно ниже приблизительно 3% от массы композиции.

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

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).

15 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, например, сфероподобные структуры. Частицы липидно-полимерного композита включают, например, липидные наночастицы и мицеллы.

25 Используемый в данном документе термин «мицелла», «мицеллярный» или его варианты относятся к полимерной сборке, имеющей гидрофильную оболочку (или корону) и гидрофобную и/или ионную внутреннюю часть. Кроме того, термин «мицелла» может относиться к любой сборке полиионного комплекса, состоящей из мультиблочного сополимера, обладающего суммарным положительным зарядом, и подходящего отрицательно заряженного полинуклеотида.

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

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

35

в продуктах питания. Например, нутрицевтики могут содержать компоненты из пищевых источников. Иллюстративные нутрицевтики включают без ограничения антиоксиданты, пищевые добавки, обогащенные молочные продукты, растительные экстракты, витамины, минералы и лекарственные растения.

5           Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель» относится к фармацевтически приемлемым материалам, композициям или носителям, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавители, наполнители, растворители или инкапсулирующие материалы, участвующим в переносе или транспортировке любой добавки или композиции или компонента из одного органа или части тела в другой орган  
10 или часть тела или для доставки средства на поверхность глаза. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для пациента. Фармацевтически приемлемые носители, в пределах здравого медицинского заключения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической  
15 реакции или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск.

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.

20           Используемый в данном документе термин «порошок» относится к композиции, которая состоит из свободнотекучих мелкодисперсных твердых частиц, которые могут быть легко диспергированы в ингаляторе, могут вдыхаться человеком и могут достигать легких человека. Таким образом, порошок называют «вдыхаемым».

Используемые в данном документе термины «рекреационное средство» или  
25 «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  
ограничения собака, кошка, лошадь, корова, свинья, индейка, коза, рыба, обезьяна, курица,  
30 крыса, мышь и овца.

Используемый в данном документе термин «стерол» включает без ограничения все  
стеролы, например:  
ситостерол, кампестерол, стигмастерол, брассикастерол (включая дигидробрассикастерол),  
десмостерол, халиностерол, пориферастерол, клионастерол, эргостерол, копростерол,  
35 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, т.е. включение боковых цепей, также входят в объем настоящего изобретения.

5 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, белками или пептидами, олигонуклеотидами или нуклеотидами, полисахаридами или  
10 сахарами.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для лечения, предупреждения или уменьшения симптома или симптомов состояния. Уменьшение симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты этой фразы) означает уменьшение тяжести или  
15 частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов).

«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 (например, липиды) обычно составляют по меньшей мере одну оболочку везикулы. В этой  
20 оболочке амфипатические молекулы расположены бислоем, где 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 гидрофобной.

Используемый в данном документе термин «вульвовагинальная поверхность» обозначает любую внешнюю или внутреннюю поверхность женских гениталий, включая поверхности слизистых оболочек в вагинальной полости и неслизистые поверхности вульвы и непосредственно окружающие участки кожи. В некоторых вариантах осуществления композиция адаптирована для нанесения на поверхность слизистой  
30 оболочки влагалища, и по меньшей мере часть композиции является биоадгезивной, т.е. мукоадгезивной на поверхности слизистой оболочки влагалища.

### **Краткое описание графических материалов**

На Фиг. 1 представлено изображение, показывающее химическую структуру  
35 каннабидиола (CBD-1).

На Фиг. 2А и 2В представлена серия изображений, показывающих химическую структуру встречающихся в природе производных каннабидиола. На Фиг. 2А изображена каннабидиоловая кислота (CBDA), метилэфир каннабидиола (CBDM), каннабидиол-С4 (CBD-С4) и каннабидивариновая кислота (CBDVA), а на фиг. 2В  
5 изображены каннабидиварин (CBDV) и каннабидиоркол (CBD-С1).

На Фиг. 3 представлен набор оптических микроскопических изображений предварительных липосомальных композиций Fa1, Fa2 и Fa3. Масштабная линейка составляет 50 мкм.

На Фиг. 4 представлен набор оптических микроскопических изображений  
10 предварительных липосомальных составов Fb1, Fb2 и Fb3, которые были получены для оценки влияния температуры на состав частиц. Масштабная линейка составляет 10 мкм.

На Фиг. 5 представлена таблица, показывающая эффективный диаметр и полидисперсность составов Fc1-Fc7. Составы Fc1, Fc2 и Fc9 загружали 0,02% масс./масс. CBD. Составы Fc3-Fc8 загружали 0,25% масс./масс. CBD. Приведены средние значения и  
15 стандартное отклонение.

На Фиг. 6 представлена таблица, показывающая средние значения и стандартное отклонение измеренного дзета-потенциала частиц в составах Fc1-Fc9.

На Фиг. 7 представлено фотографическое изображение, показывающее оптическую прозрачность составов Fd1-Fd6. Прозрачность повышалась с повышением концентрации  
20 полуксамера 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. 8 представлено фотографическое изображение, показывающее эффект  
25 концентрации полуксамера на количество видимого 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. 9 представлен график, показывающий эффективный диаметр и полидисперсность составов Fd1-Fd6. Все составы приводили к образованию мицелл  
30 одинакового размера менее 50 мкм.

На Фиг. 10 представлен график, показывающий pH композиций Fd1-Fd6 по сравнению с pH коммерчески доступных растворов глазных капель THEALOZ® Duo и NYAVAK®.

На Фиг. 11 представлен график, показывающий вязкость составов Fd1-Fd6 по  
35 сравнению с вязкостью воды и двух коммерчески доступных растворов глазных капель

THEALOZ® Duo и NYABAK®.

5 **На Фиг. 12** 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 °С (полоска в середине), либо при 4 °С (полоска справа).

10 **На Фиг. 13** представлено фотографическое изображение, показывающее оптическую прозрачность составов Fe1-Fe9. Составы Fe1, Fe4 и Fe7 получали путем гомогенизации полксамера с последующим добавлением 0,5% CBD от массы и добавлением фосфолипида и холестерина посредством введения этанола. Составы Fe2, Fe5 и Fe8 получали путем гомогенизации полксамера с 0,5% CBD от массы с последующим добавлением фосфолипидов и холестерина посредством введения этанола. Составы Fe3, Fe6 и Fe9 получали путем гомогенизации полксамера с 0,5% CBD от массы с последующим добавлением фосфолипидов и холестерина в виде порошка.

15 **На Фиг. 14** представлен график, показывающий размер частиц, полидисперсность и значения размаха частиц липидно-полимерного композита в составах Fe1-Fe9.

**На Фиг. 15** представлен график, показывающий pH составов Fe1-Fe9. Все составы имели pH, близкий к нейтральному.

20 **На Фиг. 16** представлена таблица, показывающая тоничность составов Fe1-Fe9 по сравнению с тоничностью солевого раствора, контрольных суспензий полксамера и CBD и трех имеющихся в продаже растворов глазных капель NYABAK® 0,15%, THEALOZ® Duo New и THEALOZ® Duo.

25 **На Фиг 17** 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 °С (полоска в середине), либо при 4 °С (полоска справа).

**На Фиг. 18** представлен график, показывающий размер частиц, полидисперсность и диапазон значений оптимизированных составов Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2.

**На Фиг. 19** представлен график, показывающий размер частиц и полидисперсность до (синий цвет) и после (серый цвет) фильтрации составов CBD Fd5a, Fe5a, Fe8a и Fe2a.

30 **На Фиг. 20** представлен график, изображающий pH составов CBD Fd5a, Fe5a, Fe8a и Fe2a до (синий цвет) и после (оранжевый цвет) фильтрации.

**На Фиг. 21** представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Fe5 и Fe8 после инъекции липида при 45 °С.

35 **На Фиг. 22** представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Ff1 и Ff2

На Фиг. 23 представлено фотографическое изображение, показывающее внешний вид составов Fd5, Fe5 и Fe8.

На Фиг. 24 представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8 после 117 дней хранения при 3 °С.

На Фиг. 25 представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8 после 132 дней хранения при 25 °С и относительной влажности 60%.

На Фиг. 26 представлено фотографическое изображение, показывающее внешний вид липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8 после 132 дней хранения при 25 °С и относительной влажности 60%.

На Фиг. 27 представлен график, показывающий рН липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8 после 117 дней хранения при 3 °С (синий цвет) и после 132 дней хранения при 25 °С и относительной влажности 60% (оранжевый цвет).

На Фиг. 28 представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8, включая лимонную кислоту.

На Фиг. 29 представлен график, показывающий размер и полидисперсность липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8, включая сульфит натрия.

На Фиг. 30 представлен график, показывающий рН липидно-полимерных наночастиц составов Fd5, Fe5 и Fe8, содержащих безводную лимонную кислоту (синий цвет) или сульфит натрия (оранжевый цвет).

На Фиг. 31 представлен график, показывающий характеристику температуры плавления составов, содержащих только CBD.

На Фиг. 32 представлен график, показывающий характеристику точки плавления составов, содержащих CBD и антиоксидант.

### **Подробное описание сути изобретения**

В целом, в настоящем изобретении представлены каннабиноидные композиции, которые можно использовать для лечения или предупреждения заболеваний у субъекта, например, человека или животного. Композиции содержат терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида, его аналога, его производного (например, каннабиноида, парасимпатического агониста и симпатического агониста) для лечения или предупреждения офтальмологического патологического состояния, дерматологического патологического состояния (например, пигментация кожи, такая как гиперпигментация (например, хлоазма, мелазма), осветление кожи (например,

косметическое осветление кожи), возрастные пятна (лентиго), веснушки (эфелиды), солнечные пятна, себорейный кератоз, розовые угри, вульгарные угри или перхоть (себорейный дерматит)), нарушение сна (например, бессонница), неврологическое расстройство (тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство или психосоматическое состояние), боль (например, острая боль, такая как боль, вызванная травмой, зубная боль, боль, вызванная раком, послеоперационная боль, постгерпетическая невралгия, фибромиалгия, воспалительная боль, невропатическая боль, вызванная травмой, боль, вызванная рассеянным склерозом, остеоартрит и комплексный регионарный болевой синдром (CRPS)), воспаление (например, аутоиммунные заболевания, воспаление, вызванное бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, подагра, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шегрена, системная красная волчанка («SLE»), васкулит и астма), диабет (например, включая I типа и сахарный диабет II типа), нарушение зрения (например, пресбиопия, миопия, дальнозоркость и астигматизм), бактериальная (например, бактериальный вагиноз) или грибковая инфекция (например, кандидоз). В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой офтальмологическое патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой дерматологическое патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой возрастные пятна. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой веснушки. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой солнечные пятна. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой розовые угри. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой вульгарные угри. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой перхоть. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой нарушение сна. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой неврологическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой боль. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой воспаление. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой диабет. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой нарушение зрения. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой бактериальную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой грибковую инфекцию.

В настоящем изобретении также предложены новые частицы липидно-полимерного композита, которые являются применимыми для состава биологически активных средств



для введения субъекту, например, субъекту-человеку. Частицы липидно-полимерного 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.

### **Лечение заболеваний и состояний с применением композиций CBD**

Композиции, описанные в данном документе, составлены для лечения офтальмологического патологического состояния (например, сухости глаз, блефарита, мейбомия, кератита, бактериального кератита, протозойного кератита, грибкового кератита, вирусного кератита, конъюнктивита, бактериального конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, эписклерита, склерита, эрозии роговицы, воспаления глаза, повреждения глаза после операции на глазах (например, лазерной хирургии глаза), блефароконъюнктивита, розацеа глаз, глаукомы и непереносимости контактных линз, среди прочего). В некоторых вариантах осуществления композиции составлены для лечения дерматологических патологических состояний (например, блефарита, мейбомия, экземы, дерматита, атопического дерматита, контактного дерматита, себорейного дерматита, периорального дерматита, ксеротической экземы, псориаза, вульгарных угрей, сухости кожи, микоза стоп, крапивницы или импетиго, немеланомного рака, зудящего дерматоза, розовых угрей, старения кожи, перхоти, избыточного потемнения кожи субъекта, печеночного пятна, гиперпигментации, чрезмерного воздействия ультрафиолетового излучения, возрастного пятна или себорейного кератоза). В других вариантах осуществления композиции составлены для лечения нарушения зрения

(например, пресбиопии, дальнозоркости и астигматизма). В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой синдром сухого глаза. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой блефарит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой мейбомиянит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой кератит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой бактериальный кератит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой протозойный кератит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой грибковый кератит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой вирусный кератит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой конъюнктивит. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой бактериальный конъюнктивит. В некоторых вариантах реализации состояние представляет собой эписклерит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой склерит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой эрозию роговицы. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой воспаление глаза. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой повреждение глаза после операции на глазах (например, лазерной хирургии глаза, среди прочих). В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой блефароконъюнктивит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой розацеа глаз. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой глаукому. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой экзему. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой дерматит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой атопический дерматит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой контактный дерматит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой себорейный дерматит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой периоральный дерматит. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой ксеротическую экзему. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой вульгарные угри. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой сухость кожи. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой микоз стоп. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой крапивницу. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой импетиго. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой немеланомный рак. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой зудящий дерматоз. В некоторых

вариантах осуществления состояние представляет собой розовые угри. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой старение кожи. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой перхоть. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой избыточное потемнение кожи. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой печеночное пятно. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой гиперпигментацию. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой избыточное воздействие ультрафиолетового излучения. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой возрастное пятно. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой себорейный кератоз. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой пресбиопию. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой гиперметропию. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой астигматизм.

В дополнительных вариантах осуществления композиции составлены для лечения вагинальной инфекции (например, бактериального вагиноза или кандидоза). Фармацевтическая композиция для лечения бактериального вагиноза или кандидоза может содержать терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного CBD в концентрациях от 0,01% до приблизительно 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 от 1% до приблизительно 7%, от приблизительно 1,5% до приблизительно 6,5%, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, от приблизительно 2,5% до 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%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%,  
5 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%,  
12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%,  
13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%,  
14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%,  
15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%,  
10 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%,  
18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%,  
19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9%, 20%, 20,1%, 20,2%, 20,3%, 20,4%,  
20,5%, 20,6%, 20,7%, 20,8%, 20,9%, 22,0%, 22,2%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%,  
22,7%, 22,8%, 22,9%, 22,0%, 22,2%, 22,2%, 22,3%, 22,4%, 22,5%, 22,6%, 22,7%, 22,8%,  
15 22,9%, 23,0%, 23,2%, 23,2%, 23,3%, 23,4%, 23,5%, 23,6%, 23,7%, 23,8%, 23,9%, 24,0%,  
24,2%, 24,2%, 24,3%, 24,4%, 24,5%, 24,6%, 24,7%, 24,8%, 24,9%, 25,0%, 25,2%, 25,2%,  
25,3%, 25,4%, 25,5%, 25,6%, 25,7%, 25,8%, 25,9%, 26,0%, 26,2%, 26,2%, 26,3%, 26,4%,  
26,5%, 26,6%, 26,7%, 26,8%, 26,9%, 27,0%, 27,2%, 27,2%, 27,3%, 27,4%, 27,5%, 27,6%,  
27,7%, 27,8%, 27,9%, 28,0%, 28,2%, 28,2%, 28,3%, 28,4%, 28,5%, 28,6%, 28,7%, 28,8%,  
20 28,9%, 29,0%, 29,2%, 29,2%, 29,3%, 29,4%, 29,5%, 29,6%, 29,7%, 29,8%, 29,9% или 30%) от  
массы композиции. Композицию можно вводить на вульвовагинальную поверхность с  
помощью нанесения ее на поверхности вагинальной полости субъекта.

Композиции, описанные в данном документе, можно вводить в дыхательные пути  
субъекта (например, с помощью инсуффляции) и лечить нарушение сна, тревогу,  
25 посттравматическое стрессовое расстройство, психосоматическое состояние (например,  
бессонницу), болезненное состояние, воспалительное состояние, астму и диабет. В  
некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой нарушение сна. В  
некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой тревожность. В  
некоторых вариантах осуществления состояние представляет собой посттравматическое  
30 стрессовое расстройство. В некоторых вариантах осуществления состояние представляет  
собой психосоматическое состояние. В некоторых вариантах осуществления состояние  
представляет собой бессонницу. В некоторых вариантах осуществления состояние  
представляет собой болезненное состояние. В некоторых вариантах осуществления  
состояние представляет собой воспалительное заболевание. В некоторых вариантах  
35 осуществления состояние представляет собой астму. В некоторых вариантах

осуществления состояние представляет собой диабет. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать порошок, который содержит гостевую частицу, прикрепленную к частице-носителю. Как гостевая частица, так и частица-носитель могут содержать по меньшей мере один каннабиноид. Композиция может  
5 содержать седативное средство (например, анксиолитическое средство). Анксиолитическое средство может включать пентобарбитал, секобарбитал, диазепам, хлордиазепоксид, празепам, клоназепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, лоразепам, алпразолам, буспирон, флуразепам, темазепам, триазолам, хлоралгидрат, золпидем, зопиклон, эзопиклон и дифенгидрамин. Композиция может дополнительно содержать  
10 средство, регулирующее растворимость, которое включает анионогенное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество; неионогенное поверхностно-активное вещество, цвиттерионное поверхностно-активное вещество, аминокислоту, сахар, водорастворимый полимер, разрыхлитель или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицу-носитель, которая  
15 может содержать лактозу, D-маннит, сорбит, эритрит, дигидрат  $\alpha$ -трегалозы, декстрозу, моногидрат глюкозы, мальтит, мальтозу, ксилит, гидроксипатит, безводную D-рафинозу, пентагидрат раффинозы, поверхностно-активное вещество, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA)), микрокристаллическую целлюлозу (МСС), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC),  
20 аминокислоту, стеарат магния или циклодекстрины. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет две гостевые частицы, прикрепленные к одному или нескольким типам частиц-носителей. Композиции вводят субъекту для медленного высвобождения фармацевтической композиции в легкие субъекта.

Субъекту с заболеванием или нарушением, описанным в данном документе, можно  
25 вводить композицию по меньшей мере два раза в день, по меньшей мере один раз в день, по меньшей мере один раз в два дня, по меньшей мере один раз в три дня или по меньшей мере один раз в неделю. Фармацевтическую композицию можно вводить каждый день в течение по меньшей мере семи дней.

В некоторых вариантах осуществления, когда субъекта лечат по поводу  
30 дерматологического патологического состояния, композицию (например, композицию для местного применения) вводят на кожу субъекта с помощью нанесения композиции на наружную часть века субъекта.

### **Косметическое лечение с применением композиций CBD**

35 Композиции также могут быть составлены для обеспечения косметического лечения

(например, осветления кожи, устранения морщин и мимических морщин). В некоторых вариантах осуществления для косметического лечения кожи CBD присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (например, от приблизительно 0,05% до приблизительно 9,5%, от 5 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 приблизительно 5,5%, от приблизительно 3% до приблизительно 10 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%, 15 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%, 20 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 25 10,0%) от массы композиции. Средство для осветления кожи может быть включено в композицию и средство для осветления кожи может быть выбрано из группы, состоящей из гидрохинона, L-аскорбиновой кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, арбутина, койевой кислоты, экстракта цветков маргаритки, экстракта солодки и экстракта плаценты. Средство для осветления кожи в композиции может иметь концентрацию от 2% до 12% 30 (например, 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%, 35 9,4%, 9,5%, 9,6%, 9,7%, 9,8%, 9,9%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%,

10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9% или 12,0%). Композиция для косметического лечения может также содержать витамин, выбранный из группы, состоящей из витамина А, витамина В, витамина С, витамина D и витамина Е. Композиция для косметического лечения может также  
5 содержать средство для лечения акне, выбранное из группы, состоящей из салициловой, гликолевой или молочной кислоты. Композиция для косметического лечения может также содержать ретиноид для лечения морщин и/или мимических морщин.

### **Фармацевтические композиции**

10 Композиции, описанные в данном документе, предпочтительно входят в состав фармацевтических композиций для введения субъектам-людям в биологически совместимой форме, подходящей для введения *in vivo*. Фармацевтические композиции могут быть составлены с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным  
15 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. Типичные фармацевтически приемлемые носители для композиций,  
20 описанных в данном документе, включают, например, воду, смеси воды и смешивающихся с водой растворителей, таких как низшие алканола или аралканола, растительные масла, полиалкиленгликоли, желе на нефтяной основе, этилцеллюлозу, этилолеат, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, изопропилмиристанат и другие обычно используемые приемлемые носители.

25 В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители включают белый мягкий парафин, жидкий парафин, пропиленкарбонат, белый пчелиный воск, твердый парафин, бутилгидрокситолуол (Е321),  $\alpha$ -токоферол, по меньшей мере, один жир, силоксан, смягчающее средство, эмульгатор, спирт, полиол, простой полиэфир, вещество,  
30 способствующее проникновению, или их комбинацию из любого из вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый диспергатор включает лецитин и глицерин. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из жиров выбран из группы, состоящей из сала, сливочного масла, пальмового масла, масла ши, масла манго, масла кокума, масла какао, декановой кислоты, ундекановой  
35 кислоты, эруковой кислоты, тетрадеконола, тридеканала, лауриловой кислоты. спирт,

бенеикозан, монодекан, октадекан, эйкозан, смолы элемеи, леулиновой кислоты, кокосового масла, диметилсебацината, адипиновой кислоты, полиэтиленгликоля, диэтиленгликоля, монотетрадецилового эфира, диэтиленгликоля, монододециловый эфир гептаэтицингликоля, сложных эфиров пальмитата, сложных эфиров стеарата, блок-сополимера поликапролактона и политетрагидрофурана и блок-сополимера поли[ди(этиленгликоль)-адипата], гидрогенизированных масел, сквалана, нефти, твердого парафина, карнаубского воска, пчелиного воска, ланолина, трилаурина, стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, каприновой кислоты, миристиновой кислоты, лауриновой кислоты, жира, китового жира и их комбинации. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно смягчающее средство выбрано из группы, состоящей из ланолина, минерального масла, парафина, вазелина, красного вазелина, белой мази, белого вазелина, желтой мази, касторового масла, масла какао, кокосового масла, кукурузного масла, хлопкового масла, оливкового масла, арахисового масла, персидского масла, кунжутного масла, воска цетиловых эфиров, кольдкрема, гидрофильной мази, мази с розовой водой, цетилового спирта, глицерина, гидрофильного вазелина, изопропилмиристата, миристилового спирта, олеилового спирта, масла печени акулы и их комбинаций. Фармацевтические композиции могут содержать алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов. Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут также содержать средство (например, загуститель), выбранное из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля и их комбинаций. В фармацевтическую композицию также может быть включено солюбилизующее средство, выбранное из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать УФ-фильтры. Подходящим УФ-фильтром для композиции для местного применения может быть дикаприлат или дикапрат бутиленгликоля, этилгексилметоксициннамат, бис-этилгексифенолметоксифенилтриазин, камфорбензалконийметосульфат, диэтилгексилбутамидотриазон, динатрийбисдисулизол, дрометризолтрисилоксан, этилгексилтриазон, метилантранилат, 4-метилбензилиден метилен-бис-бензотриазолилтетраметилбутилфенол, октокрилен, бутилметоксидибензоилметан, фенилбензимидазолсульфоновую кислоту, полиакриламидометилбензилиденкамфору или терефталидендикамфорсульфоновую кислоту. УФ-фильтры могут быть добавлены в композицию для местного применения в



вариантах осуществления, используемых в течение дня, когда ожидается воздействие на кожу солнечного света.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также содержит нетоксичные вспомогательные вещества, такие как эмульгаторы, консерванты, смачивающие средства, загустители и т.п., такие как, например, полиэтиленгликоли 200, 300, 400 и 600, карбоваксы 1000, 1500, 4000, 6000 и 10000, антибактериальные компоненты, такие как соединения четвертичного аммония, соли фенилртути, которые, как известно, обладают холодными стерилизующими свойствами и не наносят вреда при использовании, тимеросал, хлорид бензалкония, метил- и пропилпарабен, бромид бензододециния, бензиловый спирт, фенилэтанол, буферные ингредиенты, такие как хлорид натрия, борат натрия, ацетат натрия или глюконатные буферы, и другие обычные ингредиенты, такие как декстроза, мальтодекстрин, глицерин, этанол, сорбитанмонолаурат, триэтаноламин, полиоксиэтиленсорбитанмонопальмитат, диоктилсульфосукцинат натрия, монотиоглицерин, тиосорбит, тетраэтилендиамин-уксусная кислота и т.п. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления в качестве среды-носителя используют подходящие носители, включая обычные системы носителей с фосфатным буфером, изотонические носители на основе борной кислоты, изотонические носители на основе хлорида натрия, изотонические носители на основе бората натрия и т.п. 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). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать мицеллярную воду. Терапевтически эффективная концентрация каннабиноида и биологически активного средства, описанного в данном документе, также может быть включена в фармацевтические композиции, которые содержат мицеллярную воду.

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 быть составлены, например, с гиалуроновой кислотой.

Композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать один или несколько стеролов. Стероиды представляют собой липиды, которые часто встречаются в природе в растениях, животных и грибах. Фитостеролы относятся к классу молекул растительных стеролов, которые представляют собой встречающиеся в природе соединения, содержащиеся в мембранах растительных клеток. Фитостеролы включают как растительные стеролы, так и станоиды. Фитостеролы могут быть получены из любого обычного растительного источника, такого как соя, древесина, талловое масло, растительное масло и т.п. Фитостеролы включают  $\beta$ -ситостерол, кампестерол, стигмастерол, стигмастанол, кампестанол, брассикастерол, эргостерол, лупеол, циклоартенол и т.п. В некоторых вариантах осуществления  $\beta$ -ситостерол присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (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  
5 приблизительно 2,5% до 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%,  
10 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%,  
15 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%,  
20 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.

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,  
25 например, любым путем, который позволяет композиции 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,  
30 составленных соответственно. Композицию можно вводить посредством ингаляции или распыления. Парентеральное введение включает внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, внутримышечный, трансэпителиальный, назальный, внутрилегочный, ректальный и местный способы введения (например, в виде пены, крема, пасты, геля, аэрозоля, мази, шампуня или лосьона).

35 В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе,

составлены как часть пищевых продуктов или напитков, например, которые можно вводить в виде продукта питания или вместе с едой. В некоторых вариантах осуществления композиции могут быть составлены для употребления в пищу людьми или животными (например, получение мяса, получение рыбы). В некоторых вариантах осуществления ароматизирующие масла, такие как яблоко, вишня, зеленый чай, корица, гвоздика, черный чай, слива, манго, финик, арбуз, кокос, груша, жасмин, персик, фенхель, душистая дыня, личи, мята, шоколад, кофе, сливки, банан, миндаль, виноград, клубника, черника, ежевика, сосна, киви, сапоте, таро, лотос, ананас, апельсин, лимон, дыня, персик, лакрица, ваниль, роза, османтус, киви, женьшень, мята, цитрусовое, огурец, падь, грецкий орех, миндаль, мед или любой подходящий ароматизатор могут быть добавлены в композицию. В некоторых вариантах осуществления композиции составлены в виде напитков (например, щелочной воды, озоновой воды, чая, растворимого порошкового чая, чая со льдом, кофе, безалкогольных напитков, газированных сельтерских напитков, пива, спиртных напитков, энергетических напитков или соков). В некоторых вариантах осуществления композиции составлены в виде кондитерских изделий (например, леденцов, мармеладок, желе, сливок, мороженого, взбитых сливок, льда, эскимо, жевательной резинки, сиропа, продуктов на основе шоколада, продуктов на основе фундука, продуктов на основе арахиса или продуктов на основе кукурузы).

В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены в виде продуктов личной гигиены (например, шампунь, мыло, гель для душа, пена для ванн, гель для лица, средства для снятия макияжа, кремы-кондиционеры, жидкость для полоскания рта, зубная паста, солнцезащитный крем, лосьон, духи, одеколон, дезодорант, антиперспирант, крем для бритья, лосьон после бритья, гель для волос, лак для волос или мусс для волос). В некоторых вариантах осуществления композиции, описанные в данном документе, составлены как рекреационные продукты (например, табачные изделия, вейпы, эфирные масла, аэрозоли или ароматерапия).

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 кг/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, 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 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, 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 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, стабильность и загрузку биологически активного средства. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство гомогенизируют с полимером на первой 5 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 иммерсионного введения (например, введения этанола).

## 10 Биологически активные средства

Фармацевтические композиции, содержащие CBD, описанные в данном документе, могут содержать одно или несколько биологически активных средств. Биологически активные средства могут включать терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство. В некоторых вариантах осуществления биологически 15 активное средство представляет собой одно или несколько без ограничения из антибиотика, антисептического средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика, противовирусного средства, противопротозойного средства, стероида или нестероидного противовоспалительного средства. Дополнительными примерами биологически активных средств могут быть терпен, флавоноид, противовоспалительное 20 средство, липофильное лекарственное средство, средство, направленное против VEGF или средства, направленные против глаукомы.

В некоторых вариантах осуществления терпен представляет собой мирцен, бета-кариофиллен, линалоол, альфа-пинен, бета-пинен, оцимен, терпинолен, оцимен, терпинолен, альфа-терпинеол, альфа-терпинен, гамма-терпинен, альфа-фелландрен, цимол, 25 камфен, дельта-3-карен, фенхол, 1,8-цинеол, неролидол, борнеол, эвкалиптол, камфен или лимонен. В некоторых вариантах осуществления терпен присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (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 30 приблизительно 1% до приблизительно 7%, от приблизительно 1,5% до приблизительно 6,5%, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, от приблизительно 2,5% до 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, 35 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%,  
5 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%,  
10 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 флавоноид выбран из группы, состоящей из  
15 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  
20 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, пропофол, гризеофульвин, азитромицин или нестероидное  
противовоспалительное лекарственное средство (NSAID).

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),  
30 монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабигеровариновой кислоты (CBGVA),  
каннабигерорина (CBGV), каннабихроменовой кислоты (CBCA), каннабихромена (CBC),  
каннабихромвариновой кислоты (CBCVA), каннабихромеварина (CBCV),  
каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира  
каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты  
35 (CBDVA), каннабидиварина (CBDV), каннабидиоркола (CBD-C1), 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-тетрагидроканнабиноловой 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), каннабиноловой 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), этоксидельта-9-гидрокси-каннабитриолварина (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-2H-1-бензоксоцин-5-метанола (ОН-изо-ННСV), каннабирипсола (CBR) и тригидрокси-дельта-9-тетрагидроканнабинола (triOH-THC). В некоторых вариантах осуществления производные каннабиноидов встречаются в природе (например, фитоканнабиноиды, такие как каннабидиол). В некоторых вариантах осуществления производные каннабиноидов не встречаются в природе (например, синтетические каннабиноиды), включая те, которые синтезированы химическим или ферментативным путем. Каннабиноид композиции содержит водорастворимые каннабиноиды и водный раствор, содержащий по меньшей мере один водорастворимый каннабиноид и солевой раствор.

Биологически активное средство композиций, описанных в данном документе, может быть инкапсулировано множеством липидно-полимерных композиционных частиц, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биологически активное средство (например, каннабиноид или его производное) присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (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 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 массовое соотношение между полуксамером липидно-полимерной частицы 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 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 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).

Биологически активное средство композиций, описанных в данном документе, может представлять собой одно или несколько из следующих анальгетических средств, без ограничения: метилсалицилат, кодеин, морфин, метадон, петидин, бупренорфин,

гидроморфин, леворфанол, оксикодон, фентанил, трамадол и нестероидное противовоспалительное лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления метилсалицилат присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% (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 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.

Иллюстративные антибиотики, которые можно применять в качестве биологически активного средства в композициях, описанных в данном документе, для лечения или предупреждения офтальмологического патологического состояния, включают без ограничения ампициллин, бакампициллин, карбенициллина инданил, мезлоциллин, пиперациллин, тикарциллин, амоксициллин-клавулановую кислоту, ампициллин-сульбактам, бензилпенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, метициллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин тазобактам, тикарциллин клавулановую кислоту, нафциллин, прокаинпенициллин, цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалотин, цефапирин, цефотетандол, цефаконид, цефаколор, цефаколор гатифлоксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота,

норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, тровафлоксацин, оксолиновую кислоту, гемифлоксацин, пефлоксацин, имипенем-циластатин, меропенем, азтреонам, макролиды и циклоспорин.

5 Иллюстративные антисептические соединения включают без ограничения йод, мед манука, дигидрохлорид октенидина, фенол, полигексанид, хлорид натрия, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция, бикарбонат натрия, метилпарабен и дегидроацетат натрия.

10 Иллюстративные противогрибковые средства включают без ограничения амфотерицин В, кандицидин, филипин, гамицин, натамицин, нистатин, римоцидин, бифоназол, бутконазол, клотримазол, эконазол, фентиконазол, изоконазол, кетоназол, 15 луликоназол, миконазол, омоконазол, оксиконазол, сертаконазол, сулконазол, тиоконазол, альбаконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, позаконазол, равуконазол, терконазол, вориконазол, абафунгин, аморолфин, бутенафин, нафтифин, тербинафин, анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин, бензойную кислоту, циклопирокс, флуцитозин, гризеофульвин, галопротин, толнафтат, ундециленовую кислоту, кристаллический 15 фиолетовый и перуанский бальзам.

Иллюстративные противовирусные средства включают без ограничения ацикловир, фамцикловир, пенцикловир, валацикловир, трифлуридин, докозанол, амантадин, ремдесивир, римантадин, осельтамивир и занамивир.

20 Дополнительные иллюстративные биологически активные средства включают без ограничения циклодекстрин, 4-терпинеол, кротамитон или перметрин, метронидазол, ивермектин, дорамектин и милбемицин, ротенон((2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-гексагидро-2-изопропенил-8,9-диметоксихромен[3,4-b]фуоро(2,3-h)хромен-6-он), амитраз(N,N'-[(метилимино)диметилидин]ди-2,4-ксилидин), афоксоланер, BROLENE®, хлоргексидин, полигексаметиленбигуанид (PHMB), флураланер, такролимус, циклоспорин, сиролimus, 25 производные *Melaleuca alternifolia* (масло чайного дерева), производные алоэ вера, метилглиоксаль.

Иллюстративные стероиды включают гидрокортизон, ацетат кортизона, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон и беклометазон, фторметолон. Другие глюкокортикоиды, применимые в способе лечения 30 блефарита включают, например, 21-ацетоксипрегненолон, алелометазон, алгестон, амцинонид, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, флуокортолон, 35 флуперолона ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флурандренолид,

флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортиарнат, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолона натрия фосфат, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксотонамид, тридинецинтонатеколотон, триамцинолона гексацетонид, их офтальмологически приемлемые соли, их комбинации и их смеси. В одном варианте осуществления глюкокортикоид включает дексаметазон, преднизолон, преднизолон, метилпреднизолон, медризон, триамцинолон, лотепреднола этабонат, их офтальмологически приемлемые соли, их комбинации и их смеси. Иллюстративные стероиды также включают андрогены, такие как тестостерон и андростендион, которые, как известно, вызывают синдром сухого глаза.

Иллюстративные нестероидные противовоспалительные средства включают целекоксиб, рофекоксиб, лумиракоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, CS-502, JTE-522, L-745,337, NS398, аспирин, ацетаминофен (считающийся NSAID для целей настоящего изобретения, ибупрофен), флурбипрофен, кетопрофен, напроксен, оксaproзин, этодолак, индометацин, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, дроксикам, теноксикам, набуметон, диклофенак, меклофенамат, мефенамовую кислоту, дифлунисал, сулиндак, толметин, фенопрофен, суропфен, бенопрофен ацеклофенак, толфенамовую кислоту, оксифенбутазон, азапропазон, фенилбутазон или их комбинации.

Композиции, описанные в данном документе, могут также содержать парасимпатический агонист. Парасимпатические агонисты обычно относятся к холинергическим агонистам, которые имеют аффинность и эффективность в отношении холинергических рецепторов парасимпатических нейронов и имеют тенденцию повышать активность этих нейронов. В некоторых вариантах осуществления применимые парасимпатические агонисты включают мускариновые агонисты. Парасимпатические агонисты могут представлять собой прямые или непрямые агонисты. Пилокарпин применялся как изолированное лекарственное средство для лечения пресбиопии и умеренной дальновзоркости, но он не был очень эффективным, поскольку местные концентрации ниже 0,5% оказывают минимальное влияние на аккомодацию глаза, а концентрации выше 0,5% не переносятся вследствие побочных эффектов, таких как покраснение глаз, боль в глазах, боль в бровях и головная боль. Кроме того, при концентрациях пилокарпина, достаточно эффективных для улучшения способности к чтению у пациентов с пресбиопией, глаза становятся настолько миопическими, что наблюдается значительное ухудшение зрения вдаль (Gilmartin et al., 1995, *Ophthalmic and Physiological Optics*, Pergamon Press, Oxford, GB, 15(5):475-479). В настоящем изобретении

используется терапевтическая активность пилокарпина и/или других парасимпатических агонистов при одновременном ослаблении вредных эффектов, ассоциированных с этими соединениями, для повышения терапевтической эффективности, комфорта пациента и соблюдения режима лечения. Парасимпатические агонисты включают без ограничения бетанехол, карбамилхолин, цевимелин, карбахол и пилокарпин. Парасимпатические агонисты могут также включать не прямые агонисты, такие как ингибиторы холинэстеразы. Примеры ингибиторов холинэстеразы включают без ограничения дельта-9-тетрагидроканнабинол, карбаматы, физостигмин, неостигмин, пиридостигмин, амбеноний, демекарий, ривастигмин, производные фенантрена, галантамин, неконкурентный кофеин, пиперидины, донепезил, такрин, эдрофоний, гуперзин, ладостигил, унгеремин и лактукопикрин.

Композиции, описанные в данном документе, могут также включать симпатический агонист или антагонист. Симпатические агонисты обычно относятся к адренергическим агонистам, которые имеют аффинность и эффективность в отношении адренергических рецепторов симпатических нейронов и имеют тенденцию повышать активность этих нейронов. В некоторых вариантах осуществления применимые симпатические агонисты включают агонисты  $\alpha$ -рецептора (например, агонисты  $\alpha_2$ -рецептора). Симпатические агонисты включают без ограничения бримонидин, клонидин, гуанфацин, гуанабенз, гуаноксабенз, гуанетидин, йопидин, тизанидин и ксилазин. Симпатические антагонисты обычно относятся к адренергическим антагонистам, которые ингибируют функцию адренергических рецепторов симпатических нейронов. Антагонисты имеют тенденцию уменьшать или блокировать сигналы агонистов рецепторов. В некоторых вариантах осуществления применимые симпатические антагонисты включают средства, блокирующие  $\alpha$ -рецепторы (например, альфа-блокаторы). Симпатические антагонисты включают без ограничения дапипразол, тимоксамин, клонидин, празозин, пропранолол, гуанфацин, метилдопу, гуанабенз; доксазозин, празозин, теразозин, силодозин, альфузозин, тамсулозин, дутасертид/тамсулозин, гуанадрел, мецемиламин и гуанетидин. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит CBD-1 в качестве каннабиноида, пилокарпин в качестве парасимпатического агониста и бримонидин в качестве симпатического агониста.

Композиции, описанные в данном документе, могут также содержать антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из без ограничения лимонной кислоты, сульфита натрия, токоферола, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, ресвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления токоферол выбран из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-

токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола. В некоторых вариантах осуществления токоферол присутствует в фармацевтической композиции в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% (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 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%, 10,0%, 10,1%, 10,2%, 10,3%, 10,4%, 10,5%, 10,6%, 10,7%, 10,8%, 10,9%, 11,0%, 11,1%, 11,2%, 11,3%, 11,4%, 11,5%, 11,6%, 11,7%, 11,8%, 11,9%, 12,0%, 12,1%, 12,2%, 12,3%, 12,4%, 12,5%, 12,6%, 12,7%, 12,8%, 12,9%, 13,0%, 13,1%, 13,2%, 13,3%, 13,4%, 13,5%, 13,6%, 13,7%, 13,8%, 13,9%, 14,0%, 14,1%, 14,2%, 14,3%, 14,4%, 14,5%, 14,6%, 14,7%, 14,8%, 14,9%, 15,0%, 15,1%, 15,2%, 15,3%, 15,4%, 15,5%, 15,6%, 15,7%, 15,8%, 15,9%, 16,0%, 16,1%, 16,2%, 16,3%, 16,4%, 16,5%, 16,6%, 16,7%, 16,8%, 16,9%, 17,0%, 17,1%, 17,2%, 17,3%, 17,4%, 17,5%, 17,6%, 17,7%, 17,8%, 17,9%, 18,0%, 18,1%, 18,2%, 18,3%, 18,4%, 18,5%, 18,6%, 18,7%, 18,8%, 18,9%, 19,0%, 19,1%, 19,2%, 19,3%, 19,4%, 19,5%, 19,6%, 19,7%, 19,8%, 19,9% или 20%) от массы композиции.

Композиции, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать вещества и/или добавки, которые повышают терапевтическую концентрацию и улучшающие биодоступность CBD и/или других биологически активных средств.

Эмульгирующие и суспендирующие средства добавляются в офтальмологическую эмульсию, такую как DUREZOL® (дифлупреднат), для улучшения диспергирования гидрофобного активного ингредиента из масляной фазы в водную смесь, создавая однородный продукт при встряхивании. Добавки, улучшающие растворимость, включают некоторые поверхностно-активные вещества, кофеин, производные никотиамида и циклодекстрины. Микроэмульсии улучшают проникновение лекарственного средства через роговицу и обеспечивают пролонгированное высвобождение лекарственного средства, что снижает частоту введения. Эти составы представляют собой дисперсии масла и воды, которым требуются поверхностно-активные вещества и сопутствующие поверхностно-активные вещества для повышения стабильности и проникновения в более глубокие слои глазных структур. Кроме того, микроэмульсии обладают низким поверхностным натяжением, что способствует растеканию по роговице и смешиванию с прекорнеальной слезной пленкой. Несмотря на преимущество длительного высвобождения и времени пребывания, потенциальная токсичность, ассоциированная с высокими концентрациями поверхностно-активных веществ, может ограничивать их применение.

### **Офтальмологические составы**

Офтальмологические составы могут быть приготовлены в соответствии с известными принципами и включают установленные и фармацевтически приемлемые ингредиенты и могут включать растворы, суспензии и эмульсии. Составы могут также включать тонкую пленку, мазь, неводный раствор, твердую форму, пасту, полимер, эмульсию или состав для инъекций. Жидкие офтальмологические составы также включают гелеобразующие системы *in situ*, которые представляют собой жидкости при хранении, но образуют гель при нанесении на глаз. Офтальмологические жидкие составы можно вводить в виде глазных капель или спрея (аэрозольного, неаэрозольного или миста). Жидкий офтальмологический состав обычно может иметь рН в диапазоне 3-8, альтернативно рН 4-7, альтернативно рН 4-6. Офтальмологический состав может содержать буфер (например, бораты, боратно-полиольные комплексы, сукцинат, фосфатные буферные средства, цитратные буферные средства, ацетатные буферные средства, карбонатные буферные средства, органические буферные средства, аминокислотные буферные средства или их комбинации). Буфер должен иметь рН в диапазоне 3-8. Примеры буферов включают ацетаты, такие как ацетат натрия; фосфаты, такие как дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат калия и гидрофосфат дикалия;  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту; соли аминокислот, такие как глутамат натрия; и борную кислоту и ее соль. Буфер обычно содержится в пропорции 0,01-2,0 масс./об. %, предпочтительно 0,05-0,5 масс./об.% по

отношению ко всей жидкой офтальмологической композиции. Бораты включают борную кислоту, соли борной кислоты, другие фармацевтически приемлемые бораты и их комбинации. В некоторых случаях бораты включают борную кислоту, борат натрия, борат калия, борат кальция, борат магния, борат марганца и другие подобные боратные соли.

5 Полиолы включают любое соединение, имеющее по меньшей мере одну гидроксильную группу на каждом из двух соседних атомов углерода, которые не находятся в транс-конфигурации по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления полиолы являются линейными или циклическими, замещенными или незамещенными или их смесями при условии, что полученный комплекс является водорастворимым и

10 фармацевтически приемлемым. В некоторых случаях примеры полиолов включают сахара, сахарные спирты, сахарные кислоты и уроновые кислоты. В некоторых случаях полиолы включают без ограничения маннит, глицерин, ксилит и сорбит. Фосфатные буферные средства включают фосфорную кислоту; фосфаты щелочных металлов, такие как гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат натрия, тринатрийфосфат, дикалийгидрофосфат,

15 дигидрофосфат калия и трикалийфосфат; фосфаты щелочноземельных металлов, такие как фосфат кальция, гидрофосфат кальция, дигидрофосфат кальция, фосфат мономагния, фосфат димагния (гидрофосфат магния) и фосфат тримагния; фосфаты аммония, такие как гидрофосфат диаммония и дигидрофосфат аммония; или их комбинацию. В некоторых случаях фосфатное буферное средство представляет собой ангидрид. В некоторых случаях

20 фосфатное буферное средство представляет собой гидрат. Цитратные буферные средства могут включать лимонную кислоту и цитрат натрия. Ацетатные буферные средства включают уксусную кислоту, ацетат калия и ацетат натрия. Карбонатные буферные средства могут включать бикарбонат натрия и карбонат натрия. Органические буферные средства могут включать буфер Гуда, например, 2-(N-морфолино)этансульфоновую

25 кислоту (MES), N-(2-ацетамидо)иминодиуксусную кислоту, N-(карбамоилметил)иминодиуксусную кислоту (ADA), пиперазин-N, N'-бис(2-этансульфо-кислоту) (PIPES), N-(2-ацетамидо)-2-аминоэтансульфо-кислоту (ACES), β-гидрокси-4-морфолинпропансульфо-кислоту, 3-морфолино-2-гидроксипропансульфо-кислоту (MOPSO), хлорид холамина, 3-(N-

30 морфолино)пропансульфоновую кислоту (MOPS), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновую кислоту (BES), 2-[(2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил)амино]этансульфо-кислоту (TES), 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо-кислоту (HEPES), 3-(N,N-бис[2-гидроксиэтил]амино)-2-гидроксипропансульфо-кислоту (DIPSO), ацетамидоглицин, 3-{[1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)-2-пропанил]амино}-2-гидрокси-

35 1-пропансульфоновую кислоту (TAPSO), пиперазин-1,4,-бис(2-



гидроксипропансульфоновую кислоту) (POPSO), гидрат 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-(2-гидроксипропансульфоновую кислоту) (HEPPSO), 3-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]пропансульфоновую кислоту (HEPPS), трицин, глицинамид, бицин или натрия N-трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновую кислоту (TAPS);

5 глицин; и диэтаноламин (DEA). Аминокислотные буферные средства могут включать таурин, аспарагиновую кислоту и ее соли (например, соли калия и т.д.), L-аминокапроновую кислоту и т.п. В некоторых вариантах осуществления офтальмологический состав может содержать циклодекстрин, содержащий 6, 7 или 8

10 единиц глюкопиранозы, называемый  $\alpha$ -циклодекстрином,  $\beta$ -циклодекстрином или  $\gamma$ -циклодекстрином соответственно. Циклодекстрины имеют гидрофильную оболочку, улучшающую растворимость в воде, и гидрофобную оболочку, которая образует полость. В водной среде гидрофобные части других молекул часто попадают в гидрофобную полость циклодекстрина с образованием соединений включения. Кроме того, циклодекстрины также способны к другим типам несвязывающих взаимодействий с молекулами, которые

15 не находятся внутри гидрофобной полости. Циклодекстрины имеют три свободных гидроксильных группы на каждую единицу глюкопиранозы или 18 гидроксильных групп на  $\alpha$ -циклодекстрин, 21 гидроксильную группу на  $\beta$ -циклодекстрин и 24 гидроксильных группы на  $\gamma$ -циклодекстрин. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из этих гидроксильных групп реагируют с любым из множества реагентов с образованием

20 большого разнообразия производных циклодекстрина, включая гидроксипропиловые эфиры, сульфонаты и сульфоалкиловые эфиры. Гидрофобное ядро циклодекстринов может быть особенно применимым для растворения CBD в водном растворе, подходящем для глазных капель, средств для протирания глаз, средств для промывания глаз и т.п. Стабилизаторы также могут быть включены и включают, например, жирные кислоты,

25 жирные спирты, спирты, длинноцепочечные сложные эфиры жирных кислот, длинноцепочечные эфиры, гидрофильные производные жирных кислот, поливинилпирролидоны, поливиниловые эфиры, поливиниловые спирты, углеводороды, гидрофобные полимеры, гигроскопические полимеры и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления также используются амидные аналоги стабилизаторов. В

30 дополнительных вариантах осуществления выбранный стабилизатор изменяет гидрофобность состава, улучшает смешивание различных компонентов в составе, регулирует уровень влажности в составе или регулирует подвижность фазы. Поверхностно-активные вещества также могут быть включены и включают, например, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот и растительные масла, например

35 полиоксиэтиленовое (60) гидрогенизированное касторовое масло; и

полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол-10 и октоксинол-40, фосфолипиды, холестерин и сложные эфиры холестерина и жирных кислот и их производные; неионогенные поверхностно-активные вещества, включая, например, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (Span), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат (TWEEN® 80), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат (TWEEN® 60), полиоксиэтилен (20) монолаурат сорбитана (TWEEN® 20) и другие Tween, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры глицерина, например, Мутj и триацетат глицерина (триацетин), полиэтиленгликоли, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 80, полочсамеры, полочсамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например, CREMOPHOR® RH40, CREMPHOR® A25, CREMPHOR® A20, CREMPHOR® EL) и другие Cremphor, сульфосукцинаты, алкилсульфаты (SLS); PEG-глицероловые сложные эфиры жирных кислот, такие как PEG-8 глицерилкаприлат/капрат (LABRASOL®), PEG-4 глицерилкаприлат/капрат (LABRAFAC® Hydro WL 1219), PEG-32 лаурат глицерина (GELUCIRE® 444/14), PEG-6 глицерилмоноолеат (LABRAFIL® M 1944 CS), PEG-6-глицериллинолеат (LABRAFIL® M 2125 CS); сложные эфиры жирных моно- и дикислот пропиленгликоля, такие как лаурат пропиленгликоля, каприлат/капрат пропиленгликоля; BRIJ® 700, аскорбил-6-пальмитат, стеариламин, лаурилсульфат натрия, триирицинолеат полиоксиэтиленглицерина и любые их комбинации или смеси; анионные поверхностно-активные вещества, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сульфосукцинат натрия, диоктил, альгинат натрия, алкилполиоксиэтиленсульфаты, лаурилсульфат натрия, стеарат триэтаноламина, лаурат калия, соли желчных кислот и любые их комбинации или смеси; и катионные поверхностно-активные вещества, включая, например, бромид цетилтриметиламмония и хлорид лаурилдиметилбензиламмония. Офтальмологический состав может также содержать средство, регулирующее тоничность, загуститель, биоадгезивное средство, солубилизатор и/или усилитель проницаемости. Средства, регулирующие тоничность, также могут быть включены и включают, например, фосфатно-солевой буфер (PBS), раствор Алсевера, Tris-буферный солевой раствор (TBS), воду, сбалансированные солевые растворы (BSS), хлорид натрия, хлорид калия, хлорид кальция, хлорид магния, маннит, сорбит, декстрозу, глицерин, пропиленгликоль, этанол, трегалозу и их комбинации, могут быть добавлены к составу для приближения к физиологической тоничности. Такое количество средства, регулиющего тоничность, будет варьироваться в зависимости от конкретного добавляемого средства. В целом, однако, составы будут содержать средство,

регулирующее тоничность, в количестве, достаточном для того, чтобы конечный состав имел офтальмологически приемлемую осмоляльность (обычно приблизительно 150-450 мОсм). К раствору могут быть добавлены солубилизаторы для повышения растворимости гидрофобного лекарственного средства, такого как каннабиноид и его производные.

5 Усилители вязкости (загустители) могут быть включены для увеличения времени контакта с поверхностью глаза. Сорастворители и загустители могут быть включены для улучшения характеристик состава. Примеры включают неионогенные водорастворимые полимеры или другие соединения, которые могут смазывать, смачивать или иным образом способствовать естественному накоплению слез. Соединения могут повышать вязкость  
10 состава и включают мономерные полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль; полимерные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза («HPMC»), карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза («HPC»), декстраны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин; и виниловые полимеры, такие как поливиниловый спирт,  
15 поливинилпирролидон, повидон и карбомеры, такие как карбомер 934P, карбомер 941, карбомер 940, карбомер 974P. Другие примеры средств, повышающих вязкость, включают без ограничения полисахариды, виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты. Примеры полисахаридов включают гиалуроновую кислоту и ее соли, хондроитинсульфат и ее соли, декстраны и различные полимеры семейства целлюлоз. Также могут быть  
20 включены смачивающие средства, такие как мед манука.

Офтальмологические суспензии представляют собой «дисперсии тонкодисперсных, относительно нерастворимых лекарственных веществ в водном носителе, содержащем подходящие суспендирующие и диспергирующие средства». Chapter 86, “Ophthalmic Preparations,” in Remington’s Pharmaceutical Sciences, 8th edition, A.R. Gennaro, ed., p. 1585.

25 Каннабиноид (и его производные) в офтальмологической суспензии абсорбируется из раствора, а концентрация раствора восполняется за счет удерживаемых в суспензии частиц. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическая суспензия включает каннабиноид, такой как CBD, или его производные, воду, буфер и консервант. Суспензия может также содержать носитель лекарственного средства, средство, регулирующее  
30 тоничность, соли, загуститель (средство, повышающее вязкость), биоадгезивное средство, суспендирующее средство, усилитель проницаемости, консервант, антиоксидант, хелатирующее средство, усилитель абсорбции и/или сорастворитель. Офтальмологическая суспензия обычно может иметь pH в диапазоне 3-8, альтернативно pH 4-7, альтернативно pH 4-6. Средний размер взвешенных частиц CBD может составлять 0,01–75 мкм,  
35 альтернативно 0,1–50 мкм, альтернативно 0,1–20 мкм.

В некоторых вариантах осуществления состав может представлять собой офтальмологический гель. Офтальмологический гель может представлять собой систему, образующую гель *in situ*. Гелеобразующие системы *in situ* обычно представляют собой водные растворы, содержащие один или несколько полимеров. Системы представляют собой жидкость с низкой вязкостью в контейнере, но при контакте с глазом образуют гели. В зависимости от типа полимера в геле переход от жидкости к гелю может быть вызван изменением температуры, pH, ионной силы или присутствием белка слезы. Гелеобразующий полимер также может представлять собой природный полисахарид с тиксотропным поведением и термообратимые полимеры, которые используют одну или несколько комбинаций механизмов, таких как термическое гелеобразование, нуклеосомная адгезия к роговице, лизосомальное взаимодействие и ионное гелеобразование. Гелеобразующим полимером может быть сульфатированный полисахарид или одно из его производных, хитозан, линезолид, карбомер и ксантановая камедь. Термообратимые полимеры включают без ограничения желатин, поли(винилхлорид), поли(акрилонитрил), полистирол (атактический), поли(виниловый спирт), агарозу, каррагинаны, бензогидроксамовую кислоту, производные целлюлозы, полоксамер и полисахариды. Глазной состав можно вводить в виде капли, которая образует гель при контакте с глазом. Глазной состав может содержать те же ингредиенты, что и жидкие составы, а также гелеобразующий полимер. Гелевые составы *in situ* могут содержать каннабиноид, такой как CBD, или его производные, поверхностно-активное вещество, средство, регулирующее тоничность, буфер, консервант, соразтворитель и/или средства, повышающие вязкость. Офтальмологические гелевые составы могут содержать гидрофобный биологически активный ингредиент, такой как каннабиноид, такой как CBD, или его производные, и могут содержать усилитель вязкости, чтобы вязкость гелевого состава была достаточной для удержания частиц каннабиноидов, таких как CBD, или их производных в несущей среде гелевой композиции, и частицы не оседают со временем. Состав офтальмологического геля может иметь вязкость в диапазоне от приблизительно 300 сП до приблизительно 1500 сП (например, 350 сП, 400 сП, 450 сП, 500 сП, 550 сП, 600 сП, 650 сП, 700 сП, 750 сП, 800 сП, 850 сП, 900 сП, 950 сП, 1000 сП, 1050 сП, 1100 сП, 1150 сП, 1200 сП, 1250 сП, 1300 сП, 1350 сП, 1400 сП, 1450 сП или 1500 сП) за пределами глаза. Вязкость гелевой композиции может изменяться или не изменяться при попадании в глаз. Гелевые составы могут содержать поверхностно-активное вещество, средство, регулирующее тоничность, буфер, консервант, соразтворитель и/или средства, повышающие вязкость. Состав может также содержать катион или анион.

Составы могут также содержать носитель лекарственного средства, например,

водный носитель, который может обеспечивать кратковременное облегчение синдрома сухого глаза и других состояний. Составы могут содержать фосфолипидный носитель или носитель в виде искусственных слез. Носители в виде искусственных слез могут содержать один или несколько фосфолипидов или других соединений, которые смазывают глаз.

5 Составы могут включать антиоксидант, такой как лимонная кислота, сульфит натрия, аскорбиновая кислота, аскорбат натрия, токоферол, тиосульфат натрия и гидросульфит натрия. Составы могут содержать хелатирующее средство, такое как эдетат натрия (этилендиаминтетраацетат динатрия) и цитрат натрия. Составы могут включать средство, регулирующее рН, включая хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную

10 кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия. Композиции могут также содержать консервант, такой как соли четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония и т.п.; катионные соединения, такие как хлоргексидина глюконат и т.п.; п-гидроксibenзоаты, такие как метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат и т.п.; спиртовые

15 соединения, такие как хлорбутанол, бензиловый спирт и т.п.; дегидроацетат натрия; тимеросал; сорбиновую кислоту; и тому подобное. Составы могут также содержать усилитель проникновения, который делает клеточные мембраны менее жесткими и, следовательно, более благоприятными для проникновения лекарственного средства в

20 клетку. Усилители проникновения включают без ограничения хлорид бензалкония и EDTA. Усилители проникновения также могут представлять собой сахаридные поверхностно-активные вещества, такие как додецилмальтозид («DDM»), и моноацилфосфоглицериды, такие как лизофосфатидилхолин. Усилители проникновения могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,001 масс. % до приблизительно 3

25 масс. % (например, от приблизительно 0,001 масс. % до приблизительно 0,01 масс. %, например, 0,002 масс. %, 0,003 масс. %, 0,004 масс. %, 0,005 масс. %, 0,006 масс. %, 0,007 масс. %, 0,008 масс. %, 0,009 масс. % или 0,01 масс. %, например, от приблизительно 0,01 масс. % до приблизительно 0,1 масс. %, например, 0,02 масс. %, 0,03 масс. %, 0,04 масс. %, 0,05 масс. %, 0,06 масс. %, 0,07 масс. %, 0,08 масс. %, 0,09 масс. % или 0,1 масс. %,

30 например, от приблизительно 0,1 масс. % до приблизительно 1,0 масс. %, например, 0,2 масс. %, 0,3 масс. %, 0,4 масс. %, 0,5 масс. %, 0,6 масс. %, 0,7 масс. %, 0,8 масс. %, 0,9 масс. % или 1,0 масс. %, например, от приблизительно 1,0 масс. % до приблизительно 3,0 масс. %, например, 1,5 масс. %, 2,0 масс. %, 2,5 масс. % или 3,0 масс. %).

Поверхностно-активные вещества также могут быть включены и включают, например, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот и растительные масла,

35 например полиоксиэтиленовое (60) гидрогенизированное касторовое масло; и

полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол-10 и октоксинол-40, фосфолипиды, холестерин и сложные эфиры холестерина и жирных кислот и их производные; неионогенные поверхностно-активные вещества, включая, например, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (Span), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат (TWEEN® 80), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат (TWEEN® 60), полиоксиэтилен (20) монолаурат сорбитана (TWEEN® 20) и другие Tween, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры глицерина, например, Мутj и триацетат глицерина (триацетин), полиэтиленгликоли, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 80, полочсамеры, полочсамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например, CREMOPHOR® RH40, CREMPHOR® A25, CREMPHOR® A20, CREMPHOR® EL) и другие Cremphor, сульфосукцинаты, алкилсульфаты (SLS); PEG-глицероловые сложные эфиры жирных кислот, такие как PEG-8 глицерилкаприлат/капрат (LABRASOL®), PEG-4 глицерилкаприлат/капрат (LABRAFAC® Hydro WL 1219), PEG-32 лаурат глицерина (GELUCIRE® 444/14), PEG-6 глицерилмоноолеат (LABRAFIL® M 1944 CS), PEG-6-глицериллинолеат (LABRAFIL® M 2125 CS); сложные эфиры жирных моно- и дикислот пропиленгликоля, такие как лаурат пропиленгликоля, каприлат/капрат пропиленгликоля; BRIJ® 700, аскорбил-6-пальмитат, стеариламин, лаурилсульфат натрия, триирицинолеат полиоксиэтиленглицерина и любые их комбинации или смеси; анионные поверхностно-активные вещества, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сульфосукцинат натрия, диоктил, альгинат натрия, алкилполиоксиэтиленсульфаты, лаурилсульфат натрия, стеарат триэтаноламина, лаурат калия, соли желчных кислот и любые их комбинации или смеси; и катионные поверхностно-активные вещества, включая, например, бромид цетилтриметиламмония и хлорид лаурилдиметилбензиламмония. Другие поверхностно-активные вещества включают тилоксапол, PLURONIC™ F-68 (BASF, Людвигсхафен, Германия) и полочсамерные поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества могут быть ионогенными или неионогенными. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество является неионогенным, например, полисорбат 80, для уменьшения раздражения.

Масла могут быть включены в офтальмологический состав. Например, состав может включать триглицеридное масло со средней длиной цепи (МСТ) (триглицеридное масло, в котором углеводная цепь имеет 8-12 атомов углерода), растительное масло, минеральное масло или их смеси. Масло МСТ доступно в продаже, например, TCR (торговое название

Société Industrielle des Oléagineux, Франция, для смеси триглицеридов, в которой приблизительно 95% цепей жирных кислот имеют 8 или 10 атомов углерода) и MIGLYOL® 812 (торговое название Dynamit Nobel, Швеция для смешанного триэфира глицерина и каприловой и каприновой кислот). Примеры растительных масел включают соевое масло, хлопковое масло, оливковое масло, кунжутное масло и касторовое масло. Можно использовать другие глицериды высших жирных кислот, такие как арахисовое масло. Минеральные масла могут представлять собой природные углеводороды или их синтетические аналоги. Масляные жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и линолевая кислота, жирные спирты, такие как олеиловый спирт, и сложные эфиры жирных кислот, такие как моноолеат сорбитана и моно-ди- или трипальмитат сахарозы, также могут быть использованы в качестве масляного компонента.

### *Мази и эмульсии*

В некоторых вариантах осуществления состав может представлять собой офтальмологическую мазь. Офтальмологические мази остаются популярными и являются часто назначаемой лекарственной формой. Мази являются наиболее подходящими для применения перед сном (например, инстилляцией перед сном) вследствие возникающего в результате этого нарушения зрения. Преимущество мазей заключается в более длительном времени контакта и большей общей биодоступности лекарственного средства. Мази могут содержать каннабиноид, такой как CBD, или его производные, и основу мази (например, сшитый полимер воск/вазелин/масло). Мази могут необязательно содержать носитель лекарственного средства, поверхностно-активное вещество, усилитель проникновения, стабилизатор, загуститель и/или консервант. Мази могут представлять собой прозрачную гидрофобную мазь, предпочтительно без воды. В некоторых вариантах осуществления количество воды составляет максимум приблизительно 10 масс. %, альтернативно приблизительно 5 масс. %, альтернативно приблизительно 3 масс. %, альтернативно приблизительно 2 масс. %, альтернативно приблизительно 1 масс. %, альтернативно от приблизительно 0,5 масс. % до приблизительно 10 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 10 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 5 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 3 масс. %. Мази также могут представлять собой эмульсию масло-в-воде (например, крем). В некоторых вариантах осуществления количество воды составляет максимум приблизительно 10 масс. %, альтернативно приблизительно 5 масс. %, альтернативно приблизительно 3 масс. %, альтернативно приблизительно 2 масс. %, альтернативно приблизительно 1 масс. %, альтернативно от приблизительно 0,5 масс. % до

приблизительно 10 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 10 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 5 масс. %, альтернативно от приблизительно 1 масс. % до приблизительно 3 масс. %. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид присутствует в композиции в концентрации от

5 приблизительно 1% (масс./масс.) до приблизительно 10% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.), 5% (масс./масс.), 6% (масс./масс.), 7% (масс./масс.), 8% (масс./масс.), 9% (масс./масс.) или 10% (масс./масс.)) и суспендированы в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в

10 концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 80% (масс./масс.) (например, 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.), 50% (масс./масс.), 60% (масс./масс.), 70% (масс./масс.) или 80% (масс./масс.)), минеральное масло в концентрации от приблизительно 10% (масс./масс.) до приблизительно 50% (масс./масс.) (например, приблизительно 20% (масс./масс.), 30% (масс./масс.), 40% (масс./масс.) или 50% (масс./масс.)) и ланолин в концентрации от приблизительно 1% (масс./масс.) до

15 приблизительно 5% (масс./масс.) (например, 2% (масс./масс.), 3% (масс./масс.), 4% (масс./масс.) или 5% (масс./масс.)).

Альтернативой мазям являются офтальмологические суспензии, такие как используемые в LOTEMAX® (лотепреднола этабонат 0,5%) или AZOPT® (бринзоламид 1%). Они включают твердые препараты, которые при восстановлении образуют суспензию.

20 Нерастворимое лекарственное средство производится в микронизированной форме и диспергируется в подходящем носителе, содержащем наполнители, такие как суспендирующие средства, буферы и консерванты, для улучшения растворимости и предупреждения раздражения роговицы. Как правило, мази и эмульсии могут быть

25 приготовлены в соответствии с известными принципами и включают установленные и фармацевтически приемлемые ингредиенты, такие как описанные выше.

Составы могут находиться в форме офтальмологической эмульсии. Офтальмологические эмульсии представляют собой тонкую дисперсию мельчайших капелек одной жидкости в другой, в которой она не растворяется и не смешивается. Эмульсия может представлять собой дисперсию масла в воде и может быть

30 классифицирована как макроэмульсия или микроэмульсия. Макроэмульсия, как правило, термодинамически нестабильна и имеет мутный состав с размером капель масла от 0,5 до 100 мкм. Микроэмульсия термодинамически стабильна, прозрачна или полупрозрачна и имеет размер капель масла от 0,005 до 0,5 мкм. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическая эмульсия может включать каннабиноид, такой как CBD, или его

35 производные, масло, эмульгатор, поверхностно-активное вещество (например, ионогенное



или неионогенное поверхностно-активное вещество) и воду. В некоторых вариантах осуществления средний размер капель находится в субмикронном диапазоне, например, от приблизительно 0,005 до 0,5 мкм, альтернативно от приблизительно 0,01 до 0,5 мкм, альтернативно от приблизительно 0,01 до 0,4 мкм, альтернативно от приблизительно 0,01 до 0,3 мкм, альтернативно от приблизительно 0,1 до 0,5 мкм, альтернативно от приблизительно 0,1 до 0,4 мкм, альтернативно от приблизительно 0,1 до 0,3 мкм. В некоторых вариантах осуществления офтальмологическая эмульсия может включать масло в пропорции 10-100000 частей от массы, воду в пропорции 100-100000 частей от массы и эмульгатор в пропорции 10-100000 частей от массы, все на часть от массы каннабиноида, такого как CBD, или его производных; альтернативно, в пропорциях масла 10-10000 частей от массы, воды 100-50000 частей от массы и эмульгатора 10-10000 частей от массы, все на одну часть от массы каннабиноида, такого как CBD, или его производных; и, альтернативно, в пропорциях масла 10-5000 частей от массы, воды 500-50000 частей от массы и эмульгатора 10-5000 частей от массы, все на одну часть от массы каннабиноида, такого как CBD, или его производных. Композиции, описанные в данном документе, могут быть инкапсулированы в липосомы, мицеллы, нисомы, фуллерены, наноболочки, квантовые точки, дендримеры, липидно-полимерные наночастицы или любую их комбинацию. Композиции, описанные в данном документе, могут быть нанесены на наночастицы или заряженные полимеры.

Эмульгаторы могут быть включены в офтальмологический состав. Например, состав может содержать фосфолипидное соединение или смесь фосфолипидов. Подходящие компоненты включают лецитин; EPICURON™ 120 (Lucas Meyer, Германия), который представляет собой смесь приблизительно 70% фосфатидилхолина, 12% фосфатидилэтаноламина и приблизительно 15% других фосфолипидов; OVOTHIN™ 160 (Lucas Meyer, Германия), который представляет собой смесь, содержащую приблизительно 60% фосфатидилхолина, 18% фосфатидилэтаноламина и 12% других фосфолипидов; смесь очищенных фосфолипидов; LIPOID E-75 или LIPOID E-80 (Lipoid, Германия), который представляет собой смесь фосфолипидов, содержащую приблизительно 80% фосфатидилхолина, 8% фосфатидилэтаноламина, 3,6% неполярных липидов и приблизительно 2% сфингомиелина. В качестве этого компонента можно использовать очищенные фосфолипиды яичного желтка, фосфолипиды соевого масла или другие смеси очищенных фосфолипидов.

В некоторых вариантах осуществления офтальмологические составы могут содержать мицеллярную воду. Терапевтически эффективная концентрация каннабиноида и биологически активного средства, описанного в данном документе, также может быть

включена в офтальмологический состав, который содержит мицеллярную воду.

#### *Обтураторы слезных точек и контактные линзы*

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение включает  
5 обтураторы слезных точек, контактные линзы и/или другие офтальмологические вставки  
или устройства, которые обеспечивают замедленное высвобождение CBD в глаз. По  
сравнению с глазными каплями, растворами и мазями обтураторы слезных точек лучше  
подходят для пролонгированного высвобождения и введения контролируемой дозы,  
поскольку, например, применение глазных капель приводит к переполнению  
10 конъюнктивального мешка, кармана между глазом и веками, приводя к тому, что  
значительная часть капли будет потеряна вследствие перетекания из края века на щеку.  
Кроме того, значительная часть капли, оставшейся на поверхности глаза, вымывается  
слезами в слезоотводящую систему, тем самым разбавляя концентрацию лекарственного  
средства. Контактные линзы, покрытые или залитые композицией, содержащей CBD,  
15 хорошо подходят для высвобождения композиции, когда линза помещается на глаз  
индивидуума.

Как правило, обтуратор слезных точек включает часть организма, размер которой  
позволяет проходить через слезную точку и располагаться внутри слезного канальца века.  
Активный ингредиент (CBD) может быть пропитан материалом обтуратора слезных точек  
20 (например, наночастицами) или содержаться во внутреннем резервуаре, сообщающемся по  
текучей среде с поверхностью глаза. Обтураторы слезных точек могут быть разработаны в  
соответствии с принципами и особенностями, изложенными в патенте США 6196993,  
который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### **Вагинальные составы и системы доставки**

Вагинальные составы могут быть приготовлены в соответствии с известными  
принципами и включают установленные и фармацевтически приемлемые ингредиенты.  
Вагинальные составы включают без ограничения мази, эмульсии, гели, кремы, вкладыши,  
капсулы и суппозитории.

30

#### *Маслянистые основы для кремов или мазей*

Вагинальный состав может содержать каннабиноид, такой как CBD, или его  
производные, в полутвердом виде на углеводородной основе. Полутвердое вещество на  
углеводородной основе может содержать вазелиновый компонент, такой как твердые  
35 парафины, минеральное масло, минеральное масло с включенным изобутиленом,

коллоидный диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния. Полисилоксаны, также известные как силиконы, также являются подходящими основаниями.

#### *Эмульсионные основы для кремов или мазей*

5 Эмульсионные основы типа вода-в-масле (в/м) можно приготовить, взяв смесь каннабиноидов с ингредиентами масляной фазы, бактериостатами/консервантами и буферными солями, которые растворены или суспендированы в ней, и добавив воду для образования эмульсии вода-в-масле.

10 Основы эмульсии масло-в-воде (м/в) представляют собой полутвердые эмульсии, микроэмульсии или пенные эмульсии, содержащие каннабиноид. Внутренняя масляная фаза может составлять от приблизительно 10% до приблизительно 40% (например, приблизительно 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% или 40%) масла от массы, а внешняя фаза может содержать приблизительно 80% или больше  
15 воды. Маслянистая фаза может содержать длинноцепочечные спирты (цетиловый, стеариловый), длинноцепочечные сложные эфиры (мирилаты, пальмитаты, стеараты), длинноцепочечные кислоты (пальмитиновая, стеариновая), растительные и животные масла и различные воски. Эмульсия может содержать поверхностно-активное вещество, которое может быть анионогенным, катионогенным, неионогенным или амфотерным  
20 поверхностно-активным веществом, или их комбинацию, например, комбинацию неионогенных поверхностно-активных веществ.

#### *Безводные водорастворимые основы для кремов или мазей*

25 Растворы или суспензии каннабиноидов можно приготовить с буферной системой в гликолях, которые можно использовать для получения безводной водорастворимой основы. Гликоль может представлять собой глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль. Раствор или суспензия могут быть загущены загустителем, таким как гидроксипропилцеллюлоза.

#### 30 *Гели*

Гели, содержащие каннабиноид, могут быть приготовлены с помощью гелеобразующих средств. Гелеобразующие средства включают катионные полимеры (например, поликватерниум-10), акрилатные сополимеры, алкилцеллюлозы, карбоксиалкилцеллюлозы, соли карбоксиметилцеллюлозы, гуаровые камеди, ксантановую  
35 камедь, гидроксипропилцеллюлозы, полоксамеры, поливиниловый спирт, сополимеры

метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (PVM/MA), кроссполимеры декадиена PVM/MA, карбомеры (карбоксивиниловые полимеры), соли карбомеров, кроссполимеры акрилатов и C10-30 алкилакрилатов и гиалуроновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления гелеобразующие средства представляют собой карбомеры и кроссполимеры акрилатов и C10-30 алкилакрилатов.

#### *Вагинальные вкладыши и суппозитории*

Суппозитории, содержащие каннабиноид, могут быть маслянистыми по своей природе. Суппозиторий является твердым, но плавится при температуре тела.

Суппозитории, содержащие каннабиноид, могут содержать полиэтиленгликолевую основу, которая растворяется в вагинальных выделениях. Суппозиторий может иметь твердый внешний слой (липоидная фаза), который плавится при температуре тела. Суппозиторий также может иметь нелипоидную внутреннюю фазу, которая представляет собой эмульсию. Нелипоидная внутренняя фаза может смешиваться с водой и может содержать воду, глицерин или их комбинации. Нелипоидная внутренняя фаза может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или их комбинацию и содержать каннабиноид. Внешняя липоидная фаза содержит компоненты, малорастворимые в воде (или нерастворимые в воде) и растворимые в спирте, эфире, хлороформе или других растворителях жиров. Эти компоненты внешней липоидной фазы содержат нейтральные жиры, жирные кислоты, воски, фосфатиды, петролатум, сложные эфиры жирных кислот монопротонных спиртов и минеральные масла и могут необязательно содержать каннабиноид. Система доставки суппозиториев может быть приготовлена, как это хорошо известно в данной области техники, путем смешивания внутренней фазы с внешней фазой в смесителе планетарного типа или в смесителе непрерывного действия с несколькими мешалками.

25

#### *Вагинальные капсулы*

Мягкие желатиновые капсулы, имеющие оболочку на основе желатина, окружающую жидкий или твердый наполнитель, также можно использовать для доставки каннабиноидов, таких как CBD, или его производных, в область влагалища для лечения бактериального вагиноза. Мягкий желатин может быть изготовлен из комбинации желатина, воды, замутнителя и пластификатора, например, глицерина или сорбита. Капсулы могут быть заполнены терапевтически эффективным количеством каннабиноида, такого как CBD, или его производных, а вспомогательное вещество, такое как вспомогательное вещество мононенасыщенной жирной кислоты, облегчит его терапевтическое применение после интравагинального введения. Содержимое капсулы

35

может быть твердым или жидким при комнатной температуре и может иметь точку текучести, температуры, при которой происходит быстрое течение образца, в диапазоне приблизительно 30–40 °С, альтернативно, приблизительно 30–37 °С. Содержимое капсулы также может содержать добавки, такие как стабилизаторы (например, антиоксиданты и другие типы консервантов), ускорители полиморфного перехода (например, тристеарин), биосовместимые полимеры, поверхностно-активные вещества, диспергаторы, водопоглощающие вещества и тому подобное.

### *Пессарий*

10 Интравагинальный пессарий предназначен для установки во влагалище с целью сдавливания и уменьшения выпячивания структур таза во влагалище. Пессарий вводится во влагалище для поддержания мочевого пузыря, влагалища, матки и/или прямой кишки. Типичные устройства на основе пессариев имеют большой диаметр во время применения и могут эластично расширяться, надуваться или разворачиваться, обеспечивая сдавливающее действие во влагалище. Пессарий можно вводить во влагалище цифровым способом или с помощью аппликатора. Пессарий может содержать каннабиноидную фармацевтическую композицию, быть покрытым или иным образом обеспечивать доставку каннабиноидной фармацевтической композиции.

### 20 *Ингредиенты вагинальных составов*

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать буферы. Подходящие буферы включают, например, бораты, боратно-полиольные комплексы, сукцинат, фосфатные буферные средства, цитратные буферные средства, ацетатные буферные средства, карбонатные буферные средства, органические буферные средства, аминокислотные буферные средства или их комбинации. Буфер должен иметь рН в диапазоне 3-8. Примеры буферов включают ацетаты, такие как ацетат натрия; фосфаты, такие как дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат калия и гидрофосфат дикалия;  $\epsilon$ -аминокапроновую кислоту; соли аминокислот, такие как глутамат натрия; и борную кислоту и ее соль. Буфер обычно содержится в пропорции 0,01-2,0 масс./об. %, предпочтительно 0,05-0,5 масс./об.% по отношению ко всей вагинальной композиции. Другие подходящие буферы включают без ограничения гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид кальция, карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат калия и глюконо-дельта-лактон. Бораты включают борную кислоту, соли борной кислоты, другие фармацевтически приемлемые бораты и их комбинации. В некоторых случаях бораты включают борную кислоту, борат натрия, борат

калия, борат кальция, борат магния, борат марганца и другие подобные боратные соли. Полиолы включают любое соединение, имеющее по меньшей мере одну гидроксильную группу на каждом из двух соседних атомов углерода, которые не находятся в транс-конфигурации по отношению друг к другу. В некоторых вариантах осуществления полиолы являются линейными или циклическими, замещенными или незамещенными или их смесями при условии, что полученный комплекс является водорастворимым и фармацевтически приемлемым. В некоторых случаях примеры полиолов включают сахара, сахарные спирты, сахарные кислоты и уроновые кислоты. В некоторых случаях полиолы включают без ограничения маннит, глицерин, ксилит и сорбит. Фосфатные буферные средства включают фосфорную кислоту; фосфаты щелочных металлов, такие как гидрофосфат динатрия, дигидрофосфат натрия, тринатрийфосфат, дикалийгидрофосфат, дигидрофосфат калия и трикалийфосфат; фосфаты щелочноземельных металлов, такие как фосфат кальция, гидрофосфат кальция, дигидрофосфат кальция, фосфат мономагния, фосфат димагния (гидрофосфат магния) и фосфат тримагния; фосфаты аммония, такие как гидрофосфат диаммония и дигидрофосфат аммония; или их комбинацию. В некоторых случаях фосфатное буферное средство представляет собой ангидрид. В некоторых случаях фосфатное буферное средство представляет собой гидрат. Цитратные буферные средства могут включать лимонную кислоту и цитрат натрия. Ацетатные буферные средства включают уксусную кислоту, ацетат калия и ацетат натрия. Карбонатные буферные средства могут включать бикарбонат натрия и карбонат натрия. Органические буферные средства могут включать буфер Гуда, например, 2-(N-морфолино)этансульфоновую кислоту (MES), N-(2-ацетиламино)иминодиуксусную кислоту, N-(карбамоилметил)иминодиуксусную кислоту (ADA), пиперазин-N, N'-бис(2-этансульфокислоту) (PIPES), N-(2-ацетиламино)-2-аминоэтансульфокислоту (ACES), β-гидрокси-4-морфолинпропансульфокислоту, 3-морфолино-2-гидроксипропансульфокислоту (MOPSO), хлорид холамина, 3-(N-морфолино)пропансульфоновую кислоту (MOPS), N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновую кислоту (BES), 2-[(2-гидрокси-1,1-бис(гидроксиметил)этил)амино]этансульфокислоту (TES), 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислоту (HEPES), 3-(N,N-бис[2-гидроксиэтил]амино)-2-гидроксипропансульфокислоту (DIPSO), ацетиламиноглицин, 3-[[1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)-2-пропанил]амино]-2-гидрокси-1-пропансульфоновую кислоту (TAPSO), пиперазин-1,4-бис(2-гидроксипропансульфоновую кислоту) (POPSO), гидрат 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-(2-гидроксипропансульфоновую кислоту) (HEPPSO), 3-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]пропансульфоновую кислоту (HEPPS), трицин, глицинамид, бицин или

натрия N-трис(гидроксиметил)метил-3-аминопропансульфоновую кислоту (TAPS); глицин; и диэтаноламин (DEA). Аминокислотные буферные средства могут включать таурин, аспарагиновую кислоту и ее соли (например, соли калия и т.д.), E-аминокапроновую кислоту и т.п.

5 Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать загустители. Загустители включают коллоидный оксид алюминия, коллоидный диоксид кремния, альгиновую кислоту и их производные, «CARBOPOL®» (карбоксивиниловые полимеры), производные целлюлозы, такие как «KLUCEL™» (эфир целлюлозы), «METHOCEL™» (метилцеллюлоза), «NATROSOL™» (гидроксиэтилцеллюлоза),  
10 натрийкарбоксиметилцеллюлозу, желатин, натуральные камеди, такие как агар, трагакант, аравийская камедь, гуаровая камедь, стеараты, изобутилен, воски, карраген и т.п., яичный желток, лецитин, пектин, THIXCIN®, смолы, подобные полимерам оксида этилена, такие как так называемый POLYOX™ и т.п.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать средства,  
15 повышающие вязкость. Средства, повышающие вязкость (загустители), могут быть включены для улучшения характеристик состава. Примеры включают неионогенные водорастворимые полимеры или другие соединения, которые могут смазывать, смачивать или иным образом способствовать естественному накоплению слез. Соединения могут  
20 повышать вязкость состава и включают мономерные полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль, этиленгликоль; полимерные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза («HPMC»), карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза («HPC»), декстраны, такие как декстран 70; водорастворимые белки, такие как желатин; и виниловые полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, повидон и карбомеры, такие как карбомер 934P, карбомер 941,  
25 карбомер 940, карбомер 974P. Другие примеры средств, повышающих вязкость, включают без ограничения полисахариды, виниловые полимеры и полимеры акриловой кислоты. Примеры полисахаридов включают гиалуроновую кислоту и ее соли, хондроитинсульфат и ее соли, декстраны и различные полимеры семейства целлюлоз. Другие примеры средств, повышающих  
30 вязкость, включают без ограничения метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), этилгидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и натрийкарбоксиметилцеллюлозу (Na CMC), производные крахмала, такие как умеренно сшитый крахмал, акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные (поликарбофил, CARBOPOL® и т.д.); полиэтиленоксид (PEO), хитозан (поли-(D-глюкозамин)); природные полимеры, такие как желатин, альгинат натрия, пектин,  
35 склероглюкан, трагакант, геллан, ксантановая камедь или гуаровая камедь, сополимеры

полиметилвинилового эфира и малеинового ангидрида, микрокристаллическую целлюлозу/AVICEL®), микрокристаллический воск и кроскармеллозу.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать средство, регулирующее pH. Подходящие средства, регулирующие pH, включают  
5 хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту, фосфорную кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и гидрокарбонат натрия.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать консервант. Подходящие консерванты включают соли четвертичного аммония, такие как хлорид  
10 бензалкония, хлорид бензетония и т.п.; катионные соединения, такие как хлоргексидина глюконат и т.п.; п-гидроксibenзоаты, такие как метил-п-гидроксibenзоат, пропил-п-гидроксibenзоат и т.п.; спиртовые соединения, такие как хлорбутанол, бензиловый спирт и т.п.; дегидроацетат натрия; тимеросал; сорбиновую кислоту; и тому подобное. Другие консерванты включают этил, сложные этиловый, пропиловый и бутиловый эфиры  
15 парагидроксibenзойной кислоты, пропилгаллат, сорбиновую кислоту и ее натриевые и калиевые соли, пропионовую кислоту и ее кальциевые и натриевые соли, «диоксин» (6-ацетокси-2,4-диметил -м-диоксан), «бронопол» (2-бром-2-нитропропан-1,3-диол) и салициланилиды, такие как дисбромсалициланилид, трибромсалициланилиды, «CINARYL®» 100 и 200 или «DOWICIL™» 100 и 200 (цис-изомер 1-(3-хлораллил-3,5,7-  
20 триаза-1-азанидадамантана хлорид), гексахлорфен, бензоат натрия, лимонную кислоту, этилендиаминтетрауксусную кислоту и ее соли щелочных и щелочноземельных металлов, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, фенольные соединения, такие как хлор- и бромкрезолы и хлор- и бромоксиленолы, четвертичные аммониевые соединения, такие как хлорид бензалкония, ароматические спирты, такие как фенилэтиловый спирт, бензиловый  
25 спирт и т.д., хлорбутанол, производные хинолина, такие как йодхлоргидроксихинолин, бензойную кислоту и т.п.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать усилитель проникновения, который делает клеточные мембраны менее жесткими и, следовательно, более благоприятными для проникновения лекарственного средства в клетку. Подходящие  
30 усилители проникновения включают без ограничения хлорид бензалкония и EDTA. Усилители проникновения также могут представлять собой сахаридные поверхностно-активные вещества, такие как додецилмальтозид (DDM), и моноацилфосфоглицериды, такие как лизофосфатидилхолин. Усилителями проникновения также могут быть поверхностно-активные вещества, соли желчных кислот или этоксигликоли. Усилители  
35 проникновения могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,001 масс. % до



приблизительно 3 масс. % (например, от приблизительно 0,001 масс. % до приблизительно 0,01 масс. %, например, 0,002 масс. %, 0,003 масс. %, 0,004 масс. %, 0,005 масс. %, 0,006 масс. %, 0,007 масс. %, 0,008 масс. %, 0,009 масс. % или 0,01 масс. %, например, от приблизительно 0,01 масс. % до приблизительно 0,1 масс. %, например, 0,02 масс. %, 0,03 масс. %, 0,04 масс. %, 0,05 масс. %, 0,06 масс. %, 0,07 масс. %, 0,08 масс. %, 0,09 масс. % или 0,1 масс. %, например, от приблизительно 0,1 масс. % до приблизительно 1,0 масс. %, например, 0,2 масс. %, 0,3 масс. %, 0,4 масс. %, 0,5 масс. %, 0,6 масс. %, 0,7 масс. %, 0,8 масс. %, 0,9 масс. % или 1,0 масс. %, например, от приблизительно 1,0 масс. % до приблизительно 3,0 масс. %, например, 1,5 масс. %, 2,0 масс. %, 2,5 масс. % или 3,0 масс. %).

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать поверхностно-активное вещество. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, например, полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот и растительные масла, например полиоксиэтиленовое (60) гидрогенизированное касторовое масло; и полиоксиэтиленалкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол-10 и октоксинол-40, фосфолипиды, холестерин и сложные эфиры холестерина и жирных кислот и их производные; неионогенные поверхностно-активные вещества, включая, например, сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (Span), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат (TWEEN® 80), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат (TWEEN® 60), полиоксиэтилен (20) монолаурат сорбитана (TWEEN® 20) и другие Tween, сложные эфиры сорбитана, сложные эфиры глицерина, например, Мутj и триацетат глицерина (триацетин), полиэтиленгликоли, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 60, полисорбат 80, поллоксамеры, поллоксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла (например, CREMPHOR® RH40, CREMPHOR® A25, CREMPHOR® A20, CREMPHOR® EL) и другие Cremphor, сульфосукцинаты, алкилсульфаты (SLS); PEG-глицерилловые сложные эфиры жирных кислот, такие как PEG-8 глицерилкаприлат/капрат (LABRASOL®), PEG-4 глицерилкаприлат/капрат (LABRAFAC® Hydro WL 1219), PEG-32 лаурат глицерина (GELUCIRE® 444/14), PEG-6 глицерилмоноолеат (LABRAFIL® M 1944 CS), PEG-6-глицериллинолеат (LABRAFIL® M 2125 CS); PEG-30 диполигидроксистеарат; глицерилмоноизостеарат, сложные эфиры жирных моно- и дикислот пропиленгликоля, такие как лаурат пропиленгликоля, каприлат/капрат пропиленгликоля; BRIJ® 700, полиоксиэтилен-20-моноцетиловый эфир (BRIJ® 58); аскорбил-6-пальмитат, стеариламин, лаурилсульфат натрия, триирицинолеат полиоксиэтиленглицерина и любые их комбинации

или смеси; анионные поверхностно-активные вещества, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сульфосукцинат натрия, диоктил, альгинат натрия, алкилполиоксиэтиленсульфаты, лаурилсульфат натрия, стеарат триэтаноламина, лаурат калия, соли желчных кислот и любые их комбинации или смеси; и катионные поверхностно-активные вещества, включая, например, бромид цетилтриметиламмония и хлорид лаурилдиметилбензиламмония. Другие поверхностно-активные вещества включают тилоксапол, PLURONIC™ F-68 (BASF, Людвигсхафен, Германия) и полоксамерные поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активные вещества могут быть ионными (анионными или катионными), неионными или амфолитными (имеющими amino- и карбоксильные группы). Поверхностно-активные вещества в этих категориях включают триолеат сорбитана, тристеарат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, моностеарат глицерина, моностеарат сорбитана, монопальмитат сорбитана, монолаурат сорбитана, полиоксиэтиленлауриловый эфир, моностеарат полиэтиленгликоля 400, олеат триэтаноламина, монолаурат полиоксиэтиленгликоля 400, моностеарат полиоксиэтиленсорбитана, полиоксиэтиленсорбитанмоностеарат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, олеат натрия, олеат калия, лаурилсульфат натрия, лауроилимидазолин, додецилбензолсульфонат натрия, моноглицеридсульфат натрия, алкаралкилполиглицольсульфат натрия, олеилтаурат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, лаурилполиглицоль, эфир, дибутилнафталинсульфонат натрия, алкил эфир полиглицоля фенола, эфир полиглицоля монолаурата сорбитана, сульфированное касторовое масло, эфир полиглицоля таллового масла, хлорид алкилдиметилбензиламмония, хлорид алкилнафталина пиридиния, бромид цетилдиметилэтиламмония, хлорид алкилдиметилхлорбензиламмония, дибутилфенилфенолсульфонат, сложный эфир коламиноэтилформилметилпиридиния хлорида, сульфированный метилолеиламид, монолаурат сорбитана, полиглицольный эфир, олеат полиглицоля, лаурилсульфоацетат натрия, 2-этилгексанолсульфат натрия, 7-этил-2-метилундеканол-4 сульфат натрия, 3,9-диэтилтридеканол-6 сульфат натрия, лаурил- и миристилколамидсульфонат натрия и N-(сульфоэтил)олеамид натрия и т.п. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество является неионогенным, например, полисорбат 80, для уменьшения раздражения.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать масло. Масло может действовать как эмульгатор. Подходящие масла включают триглицеридное масло со средней длиной цепи (МСТ) (триглицеридное масло, в котором углеводная цепь имеет 8-12 атомов углерода), растительное масло, минеральное масло или их смеси. Масло МСТ доступно в продаже, например, TCR® (торговое название Société Industrielle des Oléagineux,

Франция, для смеси триглицеридов, в которой приблизительно 95% цепей жирных кислот имеют 8 или 10 атомов углерода) и MIGLYOL® 812 (торговое название Dynamit Nobel, Швеция для смешанного триэфира глицерина и каприловой и каприновой кислот). Примеры растительных масел включают соевое масло, хлопковое масло, оливковое масло, кунжутное масло и касторовое масло. Можно использовать другие глицериды высших жирных кислот, такие как арахисовое масло. Минеральные масла могут представлять собой природные углеводороды или их синтетические аналоги. Масляные жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и линолевая кислота, жирные спирты, такие как олеиловый спирт, и сложные эфиры жирных кислот, такие как моноолеат сорбитана и моно-ди- или трипальмитат сахарозы, также могут быть использованы в качестве масляного компонента. Примеры триглицеридов включают WECOBEE® FS, который получают из гидрогенизированного пальмоядрового масла, и WECOBEE® M, который получают из полностью отвержденного пальмоядрового масла.

Любая из вышеописанных вагинальных композиций может содержать эмульгатор. Эмульгаторы включают без ограничения фосфолипидное соединение или смесь фосфолипидов. Подходящие эмульгаторы также включают лецитин; EPIKURON™ 120 (Lucas Meyer, Германия), который представляет собой смесь приблизительно 70% фосфатидилхолина, 12% фосфатидилэтаноламина и приблизительно 15% других фосфолипидов; OVOTHIN™ 160 (Lucas Meyer, Германия), который представляет собой смесь, содержащую приблизительно 60% фосфатидилхолина, 18% фосфатидилэтаноламина и 12% других фосфолипидов; смесь очищенных фосфолипидов; LIPOID E-75 или LIPOID E-80 (Lipoid, Германия), который представляет собой смесь фосфолипидов, содержащую приблизительно 80% фосфатидилхолина, 8% фосфатидилэтаноламина, 3,6% неполярных липидов и приблизительно 2% сфингомиелина. В качестве этого компонента можно использовать очищенные фосфолипиды яичного желтка, фосфолипиды соевого масла или другие смеси очищенных фосфолипидов. Мазевая основа может представлять собой вазелин и/или совместимые с влажностью масла, включая минеральное масло, и другие вещества, известные в данной области техники как подходящие для интравагинального введения, такие как гель полиэтилен-минеральное масло. Гелеобразующим полимером может быть сульфатированный полисахарид или одно из его производных, хитозан, линексолид, карбомер и ксантановая камедь. Термообратимые полимеры включают без ограничения желатин, поли(винилхлорид), поли(акрилонитрил), полистирол (атактический), поли(виниловый спирт), агарозу, каррагинаны, бензогидроксамовую кислоту, производные целлюлозы, полуксамер, полисахариды и гидроксиэтилцеллюлозу.

## 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-полимерного композита может иметь  $Z$ -усредненный средний диаметр частицы, например, приблизительно 10 нм, приблизительно 15 нм, приблизительно 20 нм, приблизительно 25 нм, приблизительно 30 нм, приблизительно 35 нм, приблизительно 40 нм, приблизительно 45 нм, приблизительно 50 нм, приблизительно 55 нм, приблизительно 60 нм, приблизительно 65 нм, приблизительно 70 нм, приблизительно 75 нм, приблизительно 80 нм, приблизительно 85 нм, приблизительно 90 нм, приблизительно 95 нм, приблизительно 100 нм, приблизительно 105 нм, приблизительно 110 нм, приблизительно 115 нм, приблизительно 120 нм, приблизительно 125 нм, приблизительно 130 нм, приблизительно 135 нм, приблизительно 140 нм, приблизительно 145 нм, приблизительно 150 нм, приблизительно 155 нм, приблизительно 160 нм, приблизительно 165 нм, приблизительно 170 нм, приблизительно 175 нм, приблизительно 180 нм, приблизительно 185 нм, приблизительно 190 нм, приблизительно 195 нм, приблизительно 200 нм, приблизительно 205 нм, приблизительно 210 нм, приблизительно 215 нм, приблизительно 220 нм, приблизительно 225 нм, приблизительно 230 нм, приблизительно 235 нм, приблизительно 240 нм, приблизительно 245 нм, приблизительно 250 нм, приблизительно 255 нм,



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 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, 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 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 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 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 указано в публикации РСТ № 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 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 соотношение липидов к лекарственному средству (соотношение масса/масса) (например, соотношение 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, 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-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 (DLinDMA), 1,2-дилинолеилкарбамоилокси-3-диметиламинопропан (DLin-C-DAP), 1,2-дилинолейокси-3-(диметиламино)ацетоксипропан (DLin-DAC), 1,2-дилинолейокси-3-морфолинопропан (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-дилинолейамино)-1,2-пропандиол (DLinAP), 3-(N,N-диолеиламино)-1,2-пропандиол (DOAP), 1,2-дилинолейоксо-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-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 включать, например, от приблизительно 20 мол. % до приблизительно 50 мол. % или приблизительно 40 мол. % (например, приблизительно 21 мол. %, 22 мол. %, 23 мол. %, 24 мол. %, 25 мол. %, 26 мол. %, 27 мол. %, 28 мол. %, 29 мол.

%, 30 мол. %, 31 мол. %, 32 мол. %, 33 мол. %, 34 мол. %, 35 мол. %, 36 мол. %, 37 мол. %, 38 мол. %, 39 мол. %, 40 мол. %, 41 мол. %, 42 мол. %, 43 мол. %, 44 мол. %, 45 мол. %, 46 мол. %, 47 мол. %, 48 мол. %, 49 мол. % или 50 мол. %) от общего липида, присутствующего в частице.

- 5 Ионизируемый/некатионный липид может представлять собой анионный липид или нейтральный липиды, включая без ограничения дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоил-фосфатидилхолин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC),
- 10 пальмитоилолеоилфосфатидилэтанолламин (POPE), диолеоилфосфатидилэтанолламин 4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), дипальмитоилфосфатидилэтанолламин (DPPE), димиристоилфосфатидилэтанолламин (DMPE), дистеароилфосфатидилэтанолламин (DSPE), 16-О-монометил PE, 16-О-диметил PE, 18-1-транс PE, 1-стеароил-2-олеоилфосфатидилэтанолламин (SOPE), холестерин или их смесь.
- 15 Некатионный липид может составлять, например, от приблизительно 5 мол. % до приблизительно 90 мол. %, приблизительно 10 мол. % или приблизительно 60 мол. % (например, приблизительно 5 мол. %, 10 мол. %, 15 мол. %, 20 мол. %, 25 мол. %, 30 мол. %, 35 мол. %, 40 мол. %, 45 мол. %, 50 мол. %, 55 мол. %, 60 мол. %, 65 мол. %, 70 мол. %, 75 мол. %, 80 мол. %, 85 мол. % или 90 мол. %), если включен холестерин, от общего
- 20 количества липидов, присутствующих в частице.

- Конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц, может представлять собой, например, полиэтиленгликоль (PEG)-липид, включая без ограничения PEG-диацилглицерин (DAG), PEG-диалкилоксипропил (ДАА), PEG-фосфолипид, PEG-церамид (Cer) или их смесь. Конъюгат PEG-ДАА может представлять собой, например,
- 25 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 липид, который предупреждает агрегацию частиц, может составлять, например, от 0 мол. % до приблизительно 20 мол. % или приблизительно 2 мол. % (например, приблизительно 0,5 мол. %, 0,6 мол. %, 0,7 мол. %, 0,8 мол. %, 0,9 мол. %, 1,0 мол. %, 1,1 мол. %, 1,2 мол. %,
- 30 %, 1,3 мол. %, 1,4 мол. %, 1,5 мол. %, 1,6 мол. %, 1,7 мол. %, 1,8 мол. %, 1,9 мол. %, 2,0 мол. % или приблизительно 5,0 мол. %, 10,0 мол. %, 15,0 мол. % или 20,0 мол. %) от всего липида, присутствующего в частице.

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

- 35 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. % (например, приблизительно 15 мол. %, 20 мол. %, 25 мол. %, 30 мол. %, 35 мол. %, 40 мол. %, 45 мол. %, 50 мол. %, 55 мол. % или 60 мол. %) от общего количества липидов, присутствующих в частице.

5

### *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 бислое. 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 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, 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 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 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% об./об. (например, от приблизительно 4% до приблизительно 18%, от приблизительно 5% до приблизительно 15%, например,

приблизительно 10%).

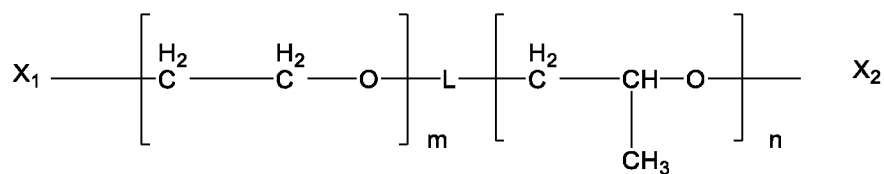
## **Блок-сополимеры**

5 Частицы липидно-полимерного композита, описанные в данном документе, могут содержать блок-сополимеры. Блок-сополимеры относятся к линейному полимеру, 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.

10

### *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 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:  $X_1(C_2H_4O)_m-L-(C_3H_6O)_nX_2$ .  $X_1$  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)-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)-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), используемый 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.

### *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 следующей формулой:  $HO(C_2H_4O)_x(C_3H_6O)_y(C_2H_4O)_zH$ . Длины полимерных блоков могут быть подобраны индивидуально. В результате существует множество различных

полоксамеров. Поскольку синтез блок-сополимеров ассоциирован с естественной степенью вариации от одной партии к другой, численные значения, используемые в данном документе для характеристики данного полوكсамера, могут быть недостижимы точно при синтезе, и усредненное значение будет отличаться в определенной степени. Таким образом, термин «полоксамер», используемый в данном документе, может использоваться взаимозаменяемо с термином «полоксамеры» (представляющим совокупность нескольких полуксамеров, также обозначаемых как смесь полуксамеров), если явно не указано иное. 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. Полоксамеры, полученные в соответствии с современными методами, будут представлены в виде смеси полуксамеров, каждый из которых проявляет изменчивость в отношении своей молекулярной массы, но смесь в целом имеет усредненную молекулярную массу, указанную в данном документе. Полоксамеры, 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 полноте.

Полоксамеры, 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 2055 г/моль, 2060 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 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 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, 2485 г/моль, 2490 г/моль, 2495 г/моль, 2500 г/моль, 2505 г/моль, 2510 г/моль, 2515 г/моль, 2520 г/моль, 2525 г/моль, 2530 г/моль, 2535 г/моль, 2540 г/моль, 2545 г/моль, 2550



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).

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,  
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,  
5 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,  
10 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 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,  
15 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,  
20 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,  
25 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,  
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,  
30 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,  
35 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 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, 5 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, 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, 10 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, 15 3995 г/моль или 4000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида более чем 40% от массы (например, приблизительно 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%, 20 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% от массы (например, приблизительно 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 25 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% от массы (например, приблизительно 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 30 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% от массы (например, приблизительно 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 35 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 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%,  
5 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%).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднее содержание этиленоксида от приблизительно 50% до приблизительно 85% (например, приблизительно  
10 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%).

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

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,  
20 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  
25 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 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  
30 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).

35 В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу

более чем 12000 г/моль (например, приблизительно 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 поллоксамер имеет среднюю молярную массу более чем 12500 г/моль (например, приблизительно 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 поллоксамер имеет среднюю молярную массу от приблизительно 10000 г/моль до приблизительно 15000 г/моль (например, приблизительно 10000 г/моль, 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).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу от приблизительно 11000 г/моль до приблизительно 15000 г/моль (например, приблизительно 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).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер имеет среднюю молярную массу 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, 5 14600 г/моль, 14700 г/моль, 14800 г/моль, 14900 г/моль или 15000 г/моль).

В некоторых вариантах осуществления поллоксамер 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 10 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 поллоксамер имеет среднюю молярную массу 15 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 20 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 25 области как «P288» и поллоксамер «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 поллоксамер представляет собой вариант 30 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 поллоксамера составляет от приблизительно 12000 г/моль до приблизительно 14000 г/моль.

35 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 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 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  $y$  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 по настоящему изобретению, дополнительно включают «полоксамер 338» (также обозначаемый в данной области как «P338» и полоксамер «F108»), 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 265,45, а  $z$  составляет приблизительно 50,34. Усредненная 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  $y$  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 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 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  $y$  составляет от приблизительно 190 до приблизительно 210, а  $z$  составляет от приблизительно 60 до приблизительно 70. В некоторых вариантах осуществления усредненная молекулярная масса полоксамера 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  
5 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.

## Стеро́лы

10 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  
15 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, бра́ссикастерол, эргостерол, лупеол, циклоартенол и т.п. Стерол, описанный в данном документе, может  
20 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 стеро́ла, не существующего в природе. В некоторых предпочтительных  
25 вариантах осуществления стерол представляет собой холестерин или его аналог (например, тиохолестерол, эпихолестерин,  $\beta$ -ситостерол (Si-Lip), стигмастерол (St-Lip) или ланостерол (La-Lip)). Концентрация стеро́ла 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  
30 40%) от общего состава липидов.

Стерол и фосфолипид могут присутствовать в частицах в массовом соотношении стерол:фосфолипид, например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5. Например, массовое соотношение стерол:фосфолипид может составлять, например, от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,1, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,2,  
35 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 соотношение стерол:фосфолипид может  
5 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.

Стеро́лы также охватывают их этерифицированные производные, иногда обозначаемые сложными эфирами стеролов или сложными эфирами станолов. Сложные эфиры стеролов представляют собой стеролы, этерифицированные жирной кислотой, такой  
10 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.. Стеро́лы и их сложные эфиры могут быть полностью насыщенными (например, гидрированными). Фармацевтические  
15 композиции, содержащие стеролы или их сложные эфиры, могут содержать один или несколько вышеуказанных компонентов или их смесь.

## **Наборы**

В настоящем изобретении, описанном в данном документе, предложены наборы для  
20 лечения заболеваний с применением композиций, содержащих каннабиноид. Предложен набор для лечения офтальмологического патологического состояния. В наборе для лечения офтальмологического патологического состояния предложен первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид, вместе со вторым офтальмологическим составом, содержащим каннабиноид. Первый офтальмологический состав, содержащий  
25 каннабиноид, вводят в дневное время, а второй офтальмологический состав, содержащий каннабиноид, вводят перед сном. Второй офтальмологический состав, содержащий каннабиноид, имеет более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид. Первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид, представляет собой глазные капли, а концентрация каннабиноида в обоих  
30 офтальмологических составах составляет от 0,01% до приблизительно 10% (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  
35 6,5%, от приблизительно 2% до приблизительно 6%, от приблизительно 2,5% до

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.

Предложен набор для лечения бактериального вагиноза или кандидоза. Набор может содержать пессарий, который покрыт фармацевтической композицией, содержащей каннабиноид, или который содержит ее, и состав для местного применения, содержащий каннабиноид.

Набор может дополнительно содержать инструкции по его применению.

### 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. Лечение субъекта-человека, страдающего офтальмологическим патологическим состоянием.**

Фармацевтическую композицию, содержащую каннабиноид или его производное в форме глазных капель, применяли по отношению к субъекту-человеку, страдающему офтальмологическим патологическим состоянием, в течение нескольких дней. Проводили



два рандомизированных исследования с параллельными группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которые получали по 1 капле фармацевтической композиции из таблицы 1, вводимой в глаз 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, одиннадцать раз в день, двенадцать раз в день или ежечасно в течение 1 недели. Группа 2 включала 10 субъектов-людей, которые получали плацебо без каннабиноида или его производных, вводимое в глаз 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, одиннадцать раз в день, двенадцать раз в день или ежечасно в течение 1 недели. Для каждой из групп измеряли инфицирование глаза, покраснение и/или воспаление, сухость, аллергию, зрение, размер эпителиальных дефектов, степень эпителиопатии глаза. Наблюдали уменьшение инфекции глаза, покраснения и/или воспаления глаза у индивидуумов группы 1 по сравнению с индивидуумами группы 2, что указывало на положительный ответ в отношении фармацевтической композиции для лечения офтальмологического патологического состояния.

**Таблица 1.** Глазные капли в форме эмульсии

СBD или производное	1% (масс./масс.)
Циклодекстрин	0,5% (масс./масс.)
Глицерин	0,2% (масс./масс.)
Стерильный фосфатно-солевой буфер	q.s.

**Пример 2.** Фармацевтические композиции, содержащие каннабиноид или его производные, для лечения и предупреждения сухости глаз, блефарита или мейбомия.

**Таблица 2.** Состав глазных капель в форме раствора

СBD или производное	1% (масс./масс.)
Циклодекстрин	0,5% (масс./масс.)
Глицерин	0,2% (масс./масс.)
Стерильный фосфатно-солевой буфер	q.s.

**Таблица 3.** Состав глазных капель в форме суспензии

СBD или производное	1% (масс./масс.)
---------------------	------------------

Ацетат натрия	1% (масс./масс.)
Хлорид натрия	0,8% (масс./масс.)
Бензалкония хлорид	0,005% (масс./масс.)
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2% (масс./масс.)
Полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло	0,5% (масс./масс.)
Хлористоводородная кислота	подходящее количество до доведения до pH 5,0
Стерильная очищенная вода	q.s.

**Таблица 4.** Глазные капли в форме эмульсии

CBD или производное	1% (масс./об.)
Полоксамер	2,5% (масс./об.)
Полиэтиленгликоль	0,5% (масс./об.)
Хлорид натрия	0,75% (масс./об.)
Хлористоводородная кислота или гидроксид натрия	подходящее количество до доведения до pH 6,5
Стерильная очищенная вода	q.s.

**Таблица 5.** Состав глазных капель в форме геля in situ

CBD или производное	1% (масс./масс.)
Полоксамер	5% (масс./масс.)
Полиэтиленгликоль	4% (масс./масс.)
Хлорид натрия	2,6% (масс./масс.)
Хлористоводородная кислота	подходящее количество до доведения до pH 6,5
Стерильная очищенная вода	q.s.

5

**Таблица 6.** Состав глазных капель в форме геля in situ

CBD или производное	1% (масс./масс.)
Касторовое масло	5% (масс./масс.)
Полисорбат 80	4% (масс./масс.)
Концентрированный глицерин	2,6% (масс./масс.)
Хлористоводородная кислота	подходящее количество до доведения до pH 6,5
Стерильная очищенная вода	q.s.

**Таблица 7.** Состав глазных капель в форме геля

СВД или производное	1,5% (масс./масс.)
Карбопол	3,5% (масс./масс.)
Глицерин	8% (масс./масс.)
EDTA	0,5% (масс./масс.)
Бензалкония хлорид	0,05% (масс./масс.)
Тилоксапол	0,05% (масс./масс.)
Борная кислота	5% (масс./масс.)
Хлорид натрия	0,5% (масс./масс.)
Стерильная очищенная вода	q.s.

**Таблица 8.** Состав глазных капель в форме мази

СВД или производное	1% (масс./масс.)
Белый вазелин, USP	50% (масс./масс.)
Пропиленгликоль	5% (масс./масс.)
Глицерин	5% (масс./масс.)
Tween 20	2% (масс./масс.)
Бензалкония хлорид	0,1% (масс./масс.)
Минеральное масло	q.s.

5

**Пример 3. Лечение субъекта-человека, страдающего офтальмологическим патологическим состоянием.**

Фармацевтические композиции, содержащие каннабиноид, такой как СВД, или его производное, такие как описанные в таблицах 1-8, можно наносить на глаз человека, страдающего офтальмологическим патологическим состоянием, таким как синдром сухого глаза, блефарит или мейбомиянит, в течение нескольких дней. Проводили два рандомизированных исследования с параллельными группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которые получали 1 дозу жидкой офтальмологической фармацевтической композиции, содержащей каннабиноид (например, СВД), наносимую на глаз ежедневно, b.i.d., t.i.d., q.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 недели. Группа 2 получала плацебо без СВД, наносимого на глаза ежедневно, b.i.d., t.i.d., q.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 недели. Группа 3 получала 1 дозу жидкой офтальмологической фармацевтической композиции, содержащей каннабиноид, такой как СВД, композицию наносили на глаза ежедневно, b.i.d., t.i.d., q.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 недели, и 1

дозу твердой офтальмологической лекарственной композиции вводят примерно перед сном. Для каждой из групп измеряли инфекцию глаза, покраснение и/или воспаление, сухость, аллергию, зрение, размер эпителиальных дефектов, степень эпителиопатии глаза и получали показания из данных опросников по поводу синдрома сухого глаза. Наблюдали

5 уменьшение инфекции глаза, покраснения и/или воспаления глаза у индивидуумов группы 1 по сравнению с индивидуумами группы 2, что указывало на положительный ответ в отношении фармацевтической композиции для лечения офтальмологического патологического состояния.

10 **Пример 4. Иллюстративный мицеллярный состав, содержащий каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинацию, для лечения и предупреждения дерматологического патологического состояния.**

Мицеллярный состав из 15 г CBD растворяли в 95% этаноле (конечный объем 30 мл). Этот этанольный экстракционный раствор объединяли с этанольным раствором

15 лецитина-50 (30 мл), который готовили путем растворения 15 граммов лецитина-50 с использованием небольших порций 95% EtOH и доведения конечного объема раствора липидов/EtOH до 30 мл. мл с использованием 95% EtOH. Спиртовой раствор липидов и CBD охлаждали до 10°C и вводили под давлением 50 фунтов на кв. дюйм (10 мл/мин) в 540

20 мл дистиллированной воды (25°C) с помощью шприца Luer Lock объемом 100 мл, снабженного иглой 22 размера. Давление 50 фунтов на квадратный дюйм и скорость потока 10 мл/мин поддерживали во время процесса инъекции. Мицеллярную суспензию можно концентрировать до 200 мл на роторном испарителе при 30 мм рт.ст., поддерживая температуру мицеллярной суспензии ниже 55°C. Конечная максимальная концентрация CBD составляла 50 г/л. Получали мицеллы диаметром 200-400 нм, имеющие водное ядро,

25 видимое под масляной иммерсионной микроскопией. Размер мицелл определяли с помощью гель-фильтрации и масляной иммерсионной световой микроскопии.

30 **Пример 5. Лечение субъекта-человека, страдающего дерматологическим патологическим состоянием, композицией для местного применения, содержащей CBD.**

Композицию для местного применения, содержащую CBD в форме шампуня, средства для мытья тела, лосьона, крема или мази, наносили местно на кожу субъекта-человека, страдающего дерматологическим патологическим состоянием, в течение

нескольких дней. Проводили два рандомизированных исследования с параллельными

35 группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которые получали композицию для

местного применения из примера 4, местно наносимую на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Группа 2 получала плацебо без CBD или его производных, местно наносимых на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Для каждой из групп с целью оценки сравнивали инфекцию кожи, покраснение, воспаление, размер поражения кожи, текстуру кожи и/или фотографические данные. Наблюдали уменьшение инфекции кожи, покраснения и/или воспаления кожи у индивидуума из группы 1 по сравнению с индивидуумом из группы 2, что указывало на положительную реакцию в отношении композиции для местного применения для лечения дерматологического патологического состояния.

10

### **Пример 6. Лечение и предупреждение бактериального вагиноза с помощью фармацевтической композиции, содержащей каннабиноид.**

Фармацевтические композиции, содержащие каннабиноид, такой как CBD, или его производное, такие как описанные в таблице 9, можно наносить на вагинальную полость человека, страдающего бактериальным вагинозом. Проводили два рандомизированных исследования с параллельными группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которым вводили 1 дозу вагинальной композиции, содержащей CBD, наносимую на вульвовагинальную область b.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 недели. Группе 2 вводили плацебо без CBD, наносимое на вульвовагинальную область b.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 недели. Для каждой из групп измеряли клинически приемлемый ответ, как описано выше, а также данных опросников, заполняемых субъектами. Наблюдали клинически приемлемый ответ у индивидуумов группы 1 по сравнению с индивидуумами группы 2, что свидетельствует о положительном ответе в отношении фармацевтической композиции для лечения бактериального вагиноза.

25

Пациентке, страдающей бактериальным вагинозом, вводили дозу по меньшей мере одного вагинального состава, содержащего каннабиноид, такой как CBD, или его производное. Вагинальный состав, содержащий каннабиноид, такой как CBD, или его производное, представлял собой твердый состав, такой как капсула или суппозиторий (таблица 9). Вагинальный состав вводили для контакта со слизистой оболочкой вагинальной полости (например, с вульвовагинальной поверхностью) с помощью аппликатора или вручную. В положении пациентки на спине кончик аппликатора осторожно вводили высоко во влагалище, например, в задний свод влагалища, и твердый состав высвобождали из аппликатора, нажимая на поршень аппликатора или отпуская иным образом суппозиторий или капсулу. В качестве альтернативы капсулу или суппозиторий вводили пациентом вручную без аппликатора. Суппозиторий или капсула расплавляются

35

при контакте со слизистой оболочкой влагалища. Вагинальный состав вводили один раз, ежедневно, b.i.d., t.i.d., q.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 дня, альтернативно 2 дней, альтернативно 3 дней, альтернативно 4 дней, альтернативно 5 дней, альтернативно 6 дней, альтернативно 1 недели. Вагинальный состав можно также вводить перед сном.

5 Вагинальный состав вводили до получения клинически приемлемого ответа.

Пациентке, страдающей бактериальным вагинозом, вводили дозу по меньшей мере одного вагинального состава, содержащего каннабиноид, такой как CBD, или его производное. Вагинальный состав, содержащий каннабиноид, такой как CBD, или его производное, представлял собой твердый состав, такой как крем, гель или мазь (таблица 9).

10 Вагинальный состав вводили для контакта с поверхностью слизистой оболочки вагинальной полости (например, с вульвовагинальной поверхностью) с использованием аппликатора, который необязательно предварительно заполняли единичной дозированной дозой. В положении пациентки на спине кончик аппликатора осторожно вводили высоко во влагалище, например, в задний свод влагалища, и твердый состав высвобождали через кончик аппликатора, нажимая на поршень аппликатора. Вагинальный состав вводили один раз, ежедневно, b.i.d., t.i.d., q.i.d. или ежедневно (q.d.) в течение 1 дня, альтернативно 2 дней, альтернативно 3 дней, альтернативно 4 дней, альтернативно 5 дней, альтернативно 6 дней, альтернативно 1 недели. Вагинальный состав также необязательно вводили ночью перед сном. Вагинальный состав вводили до получения клинически приемлемого ответа.

20

**Таблица 9.** Иллюстративные фармацевтические композиции, содержащие каннабиноид или его производные, для лечения и предупреждения бактериального вагиноза.

<b>Состав вагинального крема I</b>	
Каннабиноид или производное	1% (масс./масс.)
Стеариловый спирт	5,5% (масс./масс.)
Цетиловый спирт	3% (масс./масс.)
Полисорбат 60	3% (масс./масс.)
Изопропилмиририлат	1% (масс./масс.)
Пропиленгликоль	20% (масс./масс.)
Бензойная кислота	0,2% (масс./масс.)
Гидроксид калия	0,055% (масс./масс.)
Стерильный фосфатно-солевой буфер	q.s.
<b>Состав вагинального крема II</b>	

Каннабиноид или производное	5% (масс./масс.)
Раствор сорбита	37,2% (масс./масс.)
EDTA	0,05% (масс./масс.)
Минеральное масло	10% (масс./масс.)
PEG-30 диполигидроксистеарат	4% (масс./масс.)
Глицерил моноизостеарат	2% (масс./масс.)
Микрокристаллический воск	0,40% (масс./масс.)
Метилпарабен	0,018% (масс./масс.)
Пропилперебен	0,05% (масс./масс.)
Стерильная вода	q.s.
<b>Суппозиторий I</b>	
Каннабиноид или производное	1% (масс./масс.)
Ксантановая камедь	1% (масс./масс.)
Карбоксиметилцеллюлоза натрия 7HF	8% (масс./масс.)
Коллоидный диоксид кремния	1% (масс./масс.)
WECOBEE® M	12% (масс./масс.)
WECOBEE® FS	54% (масс./масс.)
<b>Суппозиторий II</b>	
Каннабиноид или производное	4% (масс./масс.)
Глицерин	1% (масс./масс.)
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,5% (масс./масс.)
Сложные глицеридовые эфиры смесей насыщенных растительных жирных кислот	11% (масс./масс.)
Микрокристаллический воск	7% (масс./масс.)
Сорбитан тристеарат	3% (масс./масс.)
Очищенная вода	q.s.
<b>Наполнитель капсулы</b>	
Каннабиноид или производное	21% (масс./масс.)
Полиэтиленгликоль 400	60,8% (масс./масс.)
Пропиленгликоль	4,5% (масс./масс.)
Полиэтиленгликоль 4600	3,6% (масс./масс.)

Стерильная очищенная вода	q.s.
<b>Гель</b>	
Каннабиноид или производное	1% (масс./об.)
Бензалкония хлорид	0,15% (масс./об.)
Полиоксиэтилен-20-моноцетиловый эфир (Brij 58)	0,5% (масс./об.)
Гидроксиэтилцеллюлоза (NATROSOL™ 250 HX)	2,5% (масс./об.)
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (TRANSCUTOL® P)	10,0% (масс./масс.)
Стерильная очищенная вода	q.s.

**Пример 7. Составы для осветления кожи с использованием композиции для местного применения, содержащей каннабиноид.**

**I. Состав мицеллы**

5           15 г CBD или его аналогов и производных и 15 г гидрохинона растворяли в 95% этаноле (конечный объем 30 мл). Данный этанольный экстракционный раствор объединяли с этанольным раствором лецитина-50 (30 мл), который готовили путем растворения 15 граммов лецитина-50 с использованием небольших порций 95% EtOH и доведения конечного объема раствора липидов/EtOH до 30 мл с использованием 95% EtOH.

10   Спиртовой раствор липидов и CBD охлаждали до 10°C и вводили под давлением 50 фунтов на кв. дюйм (10 мл/мин) в 540 мл дистиллированной воды (25°C) с помощью шприца Luer Lock на 100 мл, оснащенного иглой размера 22. Давление 50 фунтов на квадратный дюйм и скорость потока 10 мл/мин поддерживали во время процесса инъекции. Затем

15   липосомальную суспензию концентрировали до 200 мл на роторном испарителе при 30 мм рт.ст., поддерживая температуру липосомальной суспензии ниже 55°C. Конечная максимальная концентрация CBD составляла 50 г/л. Получали липосомы диаметром 200-400 нм с водным ядром, видимым под масляной иммерсионной микроскопией. Размер липосом определяли с помощью гель-фильтрации и масляной иммерсионной световой

20   микроскопии.

**II. Состав мази**

25           10 мг гидрохинона, 10 мг каннабиноида, 250 мг PEG-4000, 650 мг PEG-400, 10 мг белого вазелина, 1,44 мг метил-п-гидроксибензоата, 0,18 мг пропил-п-гидроксибензоата и сбалансированное количество очищенной воды смешивали. Смесь затем использовали для приготовления состава мази в соответствии с обычным способом приготовления мази.



### III. Состав лосьона

Три части от массы пропиленгликоля, 0,1 части от массы карбоксиполимера, следово количество консерванта и сбалансированное количество очищенной воды смешивали при перемешивании при нагревании до температуры от 80 до 85°C. Затем смесь загружали в блок подготовки, после чего приводили в действие эмульгатор и 1,0 часть от массы полисольвата 60, 0,5 частей от массы сорбитана сесквиолата, 10,0 частей от массы жидкого парафина, 1,0 часть от массы сорбитана стеарата, 0,5 частей от массы липофильного глицерилмоностеарата, 1,5 частей от массы стеариновой кислоты, 1,0 часть от массы глицерилстеарата/PEG-400 стеарата и 0,2 части от массы триэтаноламина затем нагревали до температуры от 80°C до 85°C, а затем загружали их для проведения эмульгирования. Когда эмульгирование полностью завершали, смесь перемешивали с помощью мешалки при охлаждении нагреванием до температуры 50°C, а затем к ней добавляли небольшое количество ароматизатора. После охлаждения до температуры 45°C к ней можно добавить следовое количество пигмента, а также 4,0 части от массы гидрохинона и 4,0 части от массы каннабиноида при температуре 35°C, и полученную смесь охладить до температуры 25°C и состарить.

### IV. Состав крема

0,3 частей от массы карбоксиполимера, 5,0 частей от массы бутиленгликоля, 3,0 частей от массы глицерина и сбалансированное количество воды очищенной смешивали при перемешивании при нагревании до температуры от 80°C до 85°C, и смесь загружали в блок подготовки, а затем приводили в действие эмульгирующую машину. Затем 2,0 части от массы стеариновой кислоты, 2,0 части от массы цетилового спирта, 2,0 части от массы глицерилмоностеарата, 0,5 частей от массы моностеарата полиоксиэтиленсорбитана, 0,5 частей от массы сорбитансесквиолата, 1,0 частей от массы воска, 1,0 часть от массы глицерилмоностеарата/глицерилстеарата/полиоксиэтиленстеарата, 4,0 части от массы жидкого парафина, 4,0 части от массы сквалана и 4,0 части от массы каприлового/капринового триглицерида нагревали до температуры от 80°C до 85°C и затем их загружали. Затем к ним загружали 0,5 частей от массы триэтаноламина и проводили эмульгирование. После завершения эмульгирования полученную смесь перемешивали мешалкой при охлаждении до температуры 35°C, затем в нее загружали 4,0 части от массы гидрохинона и 4,0 части от массы каннабиноида и охлаждали до температуры 25°C и состаривали.

### 35 V. Состав пены

30,0 частей от массы ТЕА-кокоилглутамата, 10,0 частей от массы глицерина лауретсульфосукцината динатрия, 10,0 частей от массы глицерина, 2,0 частей от массы кокамида DEA, 1,0 часть от массы PEG-120 метилглюкозы диолиата, 0,5 частей от массы метилглюцета-20, 0,5 частей от массы пентаэритритилтетрастеарата PEG-150, 0,05 частей от массы тетранатриевой соли EDTA и следовое количество консерванта последовательно добавляли в блок приготовления и нагревали до температуры от 60°C до 65°C и перемешивали в течение 15 минут. Когда перемешивание завершали, туда добавляли немного очищенной воды и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем туда медленно добавляли еще немного очищенной воды, полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и охлаждали до температуры 35 °C. Затем туда добавляли 4,0 части от массы гидрохинона, 4,0 части от массы каннабиноида и ароматизатор, полученную смесь охлаждали до температуры 25 °C и состаривали.

**Пример 8. Обработка кожи композицией для местного применения, содержащей каннабиноид, для осветления кожи.**

Композицию для местного применения, такую как любая из примера 7, в форме шампуня, средства для мытья тела, лосьона, крема или мази наносили местно на кожу субъекта-человека в течение нескольких дней для осветления или отбеливания кожи субъекта-человека. Композиции для местного применения содержали по меньшей мере средство для осветления кожи и каннабиноид. Проводили два рандомизированных исследования с параллельными группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которые получали композицию для местного применения, местно наносимую на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Группа 2 получала плацебо без каннабиноида или его производных, местно наносимых на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Для каждой из групп с целью оценки сравнивали цвет кожи, покраснение, воспаление, размер поражения кожи, текстуру кожи, любую инфекцию и/или фотографические данные. Наблюдали уменьшение цвета кожи, покраснения и/или воспаления кожи у индивидуума из группы 1 по сравнению с индивидуумом из группы 2, что указывало на положительную реакцию в отношении композиции для местного применения для лечения дерматологического патологического состояния.

**Пример 9. Лечение субъекта-человека, страдающего дерматологическим патологическим состоянием, вызванным избыточным воздействием ультрафиолетового излучения**

Пациент, страдающий дерматологическим патологическим состоянием, вызванным избыточным воздействием ультрафиолетового излучения, может нанести на пораженный участок кожи композицию для местного применения в виде шампуня, средства для мытья тела, лосьона, крема или мази. Композицию для местного применения наносили один раз в день (o.d.), два раза в день (b.i.d.), три раза в день (t.i.d.), четыре раза в день (q.i.d.) или ежедневно в течение 1 дня, альтернативно 2 дней, альтернативно 3 дней, альтернативно 4 дней, альтернативно 5 дней, альтернативно 6 дней, альтернативно 1 недели, альтернативно 2 недель, альтернативно до 12 недель. Пациент может необязательно наносить композицию для местного применения для осветления кожи, предупреждения и/или уменьшения избыточного потемнения, предупреждения печеночных пятен, предупреждения и/или уменьшения веснушек, предупреждения и/или уменьшения гиперпигментации, предупреждения и/или уменьшения возрастных пятен, предупреждения и/или уменьшения солнечных пятен, или предупреждения и/или уменьшения себорейного кератоза.

15

**Пример 10. Составы и лечение и/или предупреждение акне с применением композиции для местного применения, содержащей каннабиноид**

Водную фазу готовили путем добавления и перемешивания очищенной воды (в достаточном количестве), глицерина, метилпарабена, глюконолактона и динатриевой соли эдетата с получением прозрачной дисперсии. Карбопол 971Р добавляли при гомогенизации. Лаурилсульфат натрия (в концентрации около 90%) добавляли к данной дисперсии при гомогенизации, поддерживая температуру приблизительно  $70 \pm 5$  °С. Масляную фазу готовили путем смешивания стеарилового спирта, цетилового спирта, каприлового/капринового триглицерида и токоферсолана. Эти ингредиенты смешали и расплавляли. К дисперсии добавляли пропилпарабен и бутилированный гидрокситолуол, поддерживая температуру приблизительно  $70 \pm 5$  °С в течение всего процесса. Затем масляную фазу медленно смешивали с водной фазой при гомогенизации для приготовления эмульсии и охлаждали до приблизительно  $30 \pm 2$  °С. рН эмульсии доводили до  $5,2 \pm 0,2$  добавлением триэтаноламина при гомогенизации. Дисперсию лекарственного средства готовили, добавляя тазаротен, каннабиноид и оставшийся лаурилсульфат натрия к достаточному количеству очищенной воды при перемешивании. Затем дисперсию лекарственного средства смешивали с эмульсией при гомогенизации. рН продукта доводили до  $6,3 \pm 0,2$  путем добавления триэтаноламина и добавляли очищенную воду до конечной массы.

35

**Таблица 10.** Составы, содержащие каннабиноид, для лечения и/или предупреждения акне.

<b>Ингредиенты</b>	<b>% масс./масс.</b>
Тазаротин	0,1
Каннабиноид или производное	1,0
Лаурилсульфат натрия	2,0
Стеариловый спирт	2,0
Цетиловый спирт	1,2
Глюконолактон	0,25
Глицерин	4,0
Токоферсолан	0,5
Карбопол 971Р	0,25
Пропилпарабен	0,03
Метилпарабен	0,20
Динатрия эдетат	0,1
Бутилированный гидрокситолуол	0,05
Каприловый/каприновый триглицерид	3,5
Триэтаноламин	q.s. до доведения до pH 6,3
Очищенная вода	q.s. до доведения до 100

Композицию для местного применения, такую как приведенная в качестве примера в таблице 10, в форме средства для мытья, лосьона, крема или мази наносили местно на кожу субъекта-человека в течение нескольких дней для лечения акне. Композиции для местного применения содержали по меньшей мере средство от акне и каннабиноид. Проводили два рандомизированных исследования с параллельными группами. Группа 1 включала 10 субъектов-людей, которые получали композицию для местного применения, местно наносимую на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Группа 2 получала плацебо без каннабиноида или его производных, местно наносимых на кожу один раз в день (o.d.) или два раза в день (b.i.d.) в течение 1-12 недель. Для каждой из групп с целью оценки сравнивали проявление акне, инфекцию кожи, покраснение, воспаление, размер поражения кожи, текстуру кожи и/или фотографические данные. Наблюдали уменьшение проявления акне, инфекции кожи, покраснения и/или воспаления кожи у индивидуума из группы 1 по сравнению с индивидуумом из группы 2, что указывало на положительную реакцию в отношении композиции для местного применения для лечения дерматологического патологического состояния.

Пациент, страдающий акне, может нанести на пораженный участок кожи

композицию для местного применения в виде средства для мытья, лосьона, крема или мази. Композицию для местного применения наносили один раз в день (o.d.), два раза в день (b.i.d.), три раза в день (t.i.d.), четыре раза в день (q.i.d.) или ежедневно в течение 1 дня, альтернативно 2 дней, альтернативно 3 дней, альтернативно 4 дней, альтернативно 5 дней, альтернативно 6 дней, альтернативно 1 недели, альтернативно 2 недель, альтернативно до 12 недель. Пациент может применять композицию для местного применения для лечения и/или предупреждения акне и/или появления белых угрей, черных точек (комедонов), прыщей, папул, пустул, кист, узелков, жирной кожи.

#### 10 **Пример 11. 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 11). 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.

20

**Таблица 11.** Предварительные липосомальные составы Fa.

№ состава	Содержание состава	Способ
Fa1	DSPC 1 мг/мл, CBD 30 мг/мл и Холестерин 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 Холестерин 0,73 мг/мл (15 мол.% DSPC)	Введение этанола

Визуальная характеристика липосомальных суспензий Fa1, Fa2 и Fa3 показала, что все суспензии имеют мутный вид и некоторые осадки (таблица 12). Относительное количество липосом качественно характеризовали с помощью световой микроскопии (фиг. 3), и было обнаружено, что в процессе составления Fa3 образуется наиболее высокая концентрация липосом.

25

**Таблица 12.** Внешние характеристики предварительных липосомальных составов Fa.

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

**Пример 12. Эффект температуры на фосфолипидные предварительные липосомы**

Для преодоления осаждения, наблюдаемой в экспериментах с составами 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 °C) и этаноле при 4 °C. 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 °C с последующим введением с помощью воздуха DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл) и холестерина (0,73 мг/мл, 15 мол.% DSPC). Полученная суспензия также имела мутный вид с осадками CBD и недиспергированного липида. Fb3 получали с использованием деионизированной воды при 20 °C с последующим введением CBD и недиспергированного липида. Fb3 имел мутный вид с видимыми осадками CBD и недиспергированного липида (фиг. 4).

**Таблица 13.** Температура воды и метод введения этанола, используемые для составов Fb.

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

**Пример 13. Эффект концентрации CBD и способа получения**

Получение составов липидных наночастиц (Fc1-Fc9, таблица 14) выполняли для изучения эффекта концентрации каннабидиола (CBD), температуры и метода гомогенизации на внешний вид, размер частиц и дзета-потенциал наночастиц в суспензиях.

**Таблица 14.** Составы с (Fc) CBD, инкапсулированные в липидные наночастицы,

полученные при комнатной температуре (20 °С) или при 60 °С.

№ 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 °С)
Fc9	DSPC (2 мг/мл), CBD (30 мг/мл), холестерин (0,73 мг/мл – 15 мол.% DSPC)	При нагревании (60 °С) 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 °С), либо при повышенной температуре (60 °С) (таблица 15 и фиг. 5-6). Гомогенизацию суспензии проводили в составах Fc5 и Fc8 либо при 20°С (Fc5), либо при 60°С (Fc8). Визуальный осмотр внешних характеристик суспензии, исследование осадков, размер частиц и дзета-потенциал осуществляли либо при комнатной температуре (20 °С), либо при повышенной температуре (60 °С) (таблица 15 и фиг. 5-6). 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 °С, а CBD добавляли по каплям (таблица 15 и фиг. 5-6). Состав Fc7 представлял собой контрольный состав, содержащий только лекарственное средство.

5

**Таблица 15.** 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. 5). 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. 5).

Дзета-потенциал также измеряли для составов Fc1-Fc9 (фиг. 6). Регистрировали



средний дзета-потенциал в мВ вместе со стандартным отклонением (SD) из трехкратных измерений, где каждое зарегистрированное измерение представляет собой среднее значение 10 циклов. 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.

#### Пример 14. Эффект полоксамера на состав полимерных частиц

Эффект концентрации полоксамера на прозрачность суспензии, количество осадка, размер частиц, pH суспензии и вязкость суспензии исследовали с использованием PLURONIC® F127 в качестве полоксамера. 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 16.

15

**Таблица 16.** Составы мицелл PLURONIC® F127 с CBD.

№ состава	Компоненты состава	Способ
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. 7-8), в отличие от мутного внешнего вида, наблюдаемого у наночастиц, состоящих только из липидов. Наблюдали различное количество осадка, которое коррелировало с используемой концентрацией PLURONIC® F127 (таблица 17).

**Таблица 17.** 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. 7-8). Размер частиц характеризовали, и все составы приводили к образованию мицелл одинакового размера, составляющему менее 50 нм (фиг. 9). pH и вязкость составов Fd1-Fd6 измеряли и сравнивали с двумя коммерчески доступными растворами глазных капель, THEALOZ® Duo и NYABAK® (фиг. 10-11). 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. 10). 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. 11). Стабильность Fd1-Fd6 также характеризовалась в день получения и после 30 дней хранения либо при комнатной температуре (20 °C), либо при 4 °C (фиг. 12).

#### **Пример 15. 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 18). 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 °С 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 °С. При визуальном осмотре все суспензии были полупрозрачными (таблица 19 и фиг. 13). Составы Fe1, Fe4 и Fe7 имели молочный вид с менее молочным внешним видом с повышенной концентрацией PLURONIC® F127. 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 19 и фиг. 13). Составы Fe3, Fe6 и Fe9 также имели молочный вид (фиг. 13) с мягким/мутным осадком, наблюдаемым в Fe6 и Fe9.

15

**Таблица 18.** Состав частиц липидно-полимерного композита.

№ состава	Компоненты состава и способ получения
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.

**Таблица 19.** 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 (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

5 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. 14). Значения  
10 разброса частиц для всех составов находились в диапазоне от примерно 1,00 до 1,60 (фиг.  
14), 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  
составах был близким к нейтральному pH (фиг. 15). Также измеряли и сравнивали  
тоничность составов с солевым контрольным раствором, суспензиями только PLURONIC®  
15 F127 и CBD и с коммерчески доступными растворами глазных капель NYABAK® 0,15% и  
THEALOZ® Duo (фиг. 16). Распределение по размерам характеризовали для всех составов,

показывающих две популяции размеров частиц. Составы Fe5 и Fe8 показали 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. 17).

- 5 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 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
- 10 заметных изменений цвета или внешнего вида со дня получения (таблица 20).

**Таблица 20.** Изменение цвета составов Fe.

<b>№ состава</b>	<b>Наблюдение через 19 дней после получения при хранении при 20 °C</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 16.** Оптимизация метода для выбранных составов.

- Выбор составов дополнительно оптимизировали (таблица 21). Получали двойные
- 15 повторности каждого состава Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2 и характеризовали размер частиц и полидисперсность (фиг. 18). Составы Fd5, Fe5 и Fe8 приводили к образованию оптимального размера частиц и полидисперсности.

**Таблица 21.** Составы для оптимизации частиц липидно-полимерного композита.

<b>№ состава</b>	<b>Состав</b>	<b>Способ</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 с/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 с/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 с/750 мкл при 60 °С, выпаривание 2 ч, гомогенизация 2 мин

**Пример 17.** Визуальная характеристика составов Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2

Составы таблицы 21 проверяли визуально в отношении прозрачности и наличия осадков (таблица 22). Все составы были прозрачными и демонстрировали только оттенок помутнения белого цвета. Составы Fd5 имели некоторые осадки. Составы Fe5 и Fe8 не демонстрировали визуально видимых осадков. Составы Fe2 демонстрировали наиболее высокий уровень визуально видимых осадков по сравнению с составами Fd5, Fe5 и Fe8.

**Таблица 22.** Визуальные наблюдения составов Fd5, Fe5, Fe8 и Fe2

№ состава	Визуальные наблюдения
Fd5	Прозрачный с оттенком белого, небольшой осадок
Fd5	Прозрачный с оттенком белого, небольшой осадок
Fe5	Прозрачный с оттенком белого, без осадка
Fe5	Прозрачный с оттенком белого, без осадка
Fe8	Прозрачный с оттенком белого, без осадка
Fe8	Прозрачный с оттенком белого, без осадка
Fe2	Прозрачный с оттенком белого, осадок
Fe2	Прозрачный с оттенком белого, осадок

**Пример 18.** Эффект фильтрации на размер и рН липидно-полимерных наночастиц CBD

Осуществляли фильтрацию под давлением липидно-полимерных суспензий с использованием апиrogenной мембраны PES с размером пор 0,22 мкм и сравнивали диаметр наночастиц до и после фильтрации (фиг. 19). Также характеризовали полидисперсность липидно-полимерных наночастиц. Составы Fd5a, Fe5a, Fe8a и Fe2a демонстрировали увеличение эффективного диаметра после фильтрации (фиг. 19). Полидисперсность наночастиц всех составов (Fd5a, Fe5a, Fe8a и Fe2a) после фильтрации снижалась. Фильтрация суспензий не приводила к заметной разнице в рН (фиг. 20).

**Пример 19.** Эффект инъекции липидов при 45 °С на размер наночастиц, полидисперсность и внешние характеристики

Липидно-полимерные наночастицы составов Fe5 и Fe8 получали с помощью инъекции липидов (DSPC и холестерина), растворенных в этаноле. В данном эксперименте инъекцию проводили при 45 °С. Характеризовали размер и полидисперсность наночастиц (фиг. 21). Было обнаружено, что эффективный диаметр наночастиц состава Fe5 после введения липида при 45 °С был больше, чем эффективный диаметр наночастиц состава Fe8 после введения липида при 45 °С. Полидисперсность обоих составов была одинаковой (фиг. 21). Внешний вид состава Fe5 характеризовался как прозрачный с оттенком белого и без видимых осадков.

**Пример 20.** Составы липидно-полимерных наночастиц CBD с использованием гиалуроната натрия

Известно, что гликозаминогликан гиалуронат натрия (SH) способствует всасыванию фармацевтических препаратов для местного применения. Мы включили гиалуронат натрия в ранее оптимизированные составы Fe5 и Fe8 в концентрации 0,15% масс./об. Раствор обрабатывали ультразвуком после добавления гиалуроната натрия и перед добавлением CBD. Составы, содержащие гиалуронат натрия (таблица 23), затем характеризовали.

**Таблица 23.** Составы, содержащие гиалуронат натрия

№ состава	Состав
Ff2	Fe5 + 0,15 % гиалуронат натрия
Ff3	Fe8 + 0,15 % гиалуронат натрия

Размер наночастиц для составов Ff1 и Ff2 измеряли вместе с полидисперсностью (фиг. 22). Внешний вид Ff2 и Ff3 был прозрачным с оттенком белого, осадка не наблюдали (таблица 24).

**Таблица 24.** Внешние характеристики составов, содержащих гиалуронат натрия

№ состава	Визуальные наблюдения
Ff2	Прозрачный с оттенком белого (более мутный, чем Fe5), без осадка, SH растворяется не полностью
Ff3	Прозрачный с оттенком белого (более мутный, чем Fe8), без осадка, SH растворяется не полностью

**Пример 20.** Эффект температуры и влажности на стабильность суспензии

5 Стабильность суспензии характеризовали для составов Fd5, Fe5 и Fe8. Суспензии хранили либо при 3 °С, либо при 25 °С и относительной влажности (гН) 60 %. Образцы, хранившиеся при 3 °С (фиг. 23) в течение 117 дней, не демонстрировали изменений внешнего вида, размера и полидисперсности (фиг. 24). Образцы, хранившиеся при 25 °С и относительной влажности 60%, не демонстрировали значительных изменений в размере и  
10 полидисперсности (фиг. 25), но изменили цвет (фиг. 26) и рН (фиг. 27) через 132 дня после получения.

**Пример 21.** Включение антиоксидантов в составы

Для повышения стабильности составов Fd5, Fe5 и Fe8 мы добавляли в составы лимонную кислоту или сульфит натрия в качестве антиоксидантов. Безводную лимонную  
15 кислоту (0,05% масс./об.) или сульфит натрия (0,2% масс./об.) добавляли к составу после выпаривания этанола. Затем состав перемешивали в течение 10-25 минут до полного растворения антиоксиданта. При визуальном осмотре (таблица 25) видимых изменений во внешнем виде суспензий не наблюдали. Состав Fd5 с сульфитом натрия демонстрировал  
20 незначительное изменение цвета на розовый через несколько дней после получения.

**Таблица 25.** Внешние характеристики Fd5, Fe5 и Fe8 с антиоксидантами

№ состава	Наблюдения
Fd5 + лимонная кислота безводная	Без видимых изменений
Fe5 + лимонная кислота безводная	Без видимых изменений
Fe8 + лимонная кислота безводная	Без видимых изменений
Fd5 + сульфит натрия	Без видимых изменений (через несколько дней приобрел более розовый цвет)
Fe5 + сульфит натрия	Без видимых изменений



№ состава	Наблюдения
Fe8 + сульфит натрия	Без видимых изменений

Размер, полидисперсность и рН также характеризовали для составов Fd5, Fe5 и Fe8 (фиг. 28-30). Для определения совместимости лимонной кислоты и сульфита натрия с CBD, мы также измеряли температуру плавления составов только CBD (фиг. 31) и CBD + антиоксидант (фиг. 32). Средняя температура плавления составов, содержащих только CBD, составляла  $65,43 \pm 0,21$ , тогда как средняя температура плавления составов, содержащих либо лимонную кислоту, либо сульфит натрия, составляла  $65,37 \pm 0,14$ . Значимого изменения температуры плавления при комбинации CBD с антиоксидантами лимонной кислотой или сульфитом натрия, что демонстрирует совместимость с CBD, не наблюдали.

### Пронумерованные варианты осуществления

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения офтальмологического патологического состояния, содержащая терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида (например, каннабидиола или его производных) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, где каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

2. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, где каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

3. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления 1 или 2, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

4. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы,

состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

5  
10  
5. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-4, дополнительно содержащая  $\beta$ -ситостерол, где  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

6. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-5, дополнительно содержащая метилсалицилат, где метилсалицилат присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

15  
7. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-6, дополнительно содержащая токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, где токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

20  
8. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-7, дополнительно содержащая алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.

9. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, дополнительно содержащая один или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика, нестероидного противовоспалительного средства, противопротозойного средства, стероида и противовирусного средства.

10. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-9, дополнительно содержащая загуститель, солубилизирующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор рН, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество или их комбинацию.

11. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 10, где загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля и их комбинаций.

12. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 10-11, где солюбилизующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

5 13. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 10-12, где средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора (TBS), воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола, трегалозы и их комбинаций.

10 14. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 10-13, где консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (БАК), цетримония, пербората натрия, этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), хлорбутанола и их комбинаций.

15 15. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 10-14, где антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина Е, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, ресвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина и их комбинаций.

16. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-15, где композиция инкапсулирована в липосомы.

20 17. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, где композиция содержит жидкий состав, подходящий для применения в качестве глазных капель.

25 18. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 17, где композиция представляет собой водный раствор, содержащий по меньшей мере один водорастворимый каннабиноид и солевой раствор.

19. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, где композиция нанесена на наночастицы.

30 20. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, где композиция составлена в виде геля, тонкой пленки, мази, неводного раствора, твердой формы, пасты, жидкости, аэрозоля, миста, полимера, пленки, эмульсии, суспензии или состава для инъекций.

35 21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 1, где каннабиноид присутствует в концентрации приблизительно 3% (масс./масс.), суспендированный в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации приблизительно 50% (масс./масс.), минеральное масло в концентрации

приблизительно 40% (масс./масс.) и ланолин в концентрации приблизительно 2% (масс./масс.).

22. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-16, где композиция нанесена на obturatory слезных точек.

5 23. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 22, где obturatory слезных точек покрыты или пропитаны наночастицами, содержащими фармацевтическую композицию.

10 24. Контактная линза, элюирующая фармацевтическое средство, представляющая собой контактную линзу, покрытую фармацевтической композицией или пропитанную ей, по любому из вариантов осуществления 1-16, где фармацевтическая композиция высвобождается из контактной линзы, когда линзу помещают на глаз индивидуума.

15 25. Способ лечения офтальмологического патологического состояния у индивидуума, включающий: а) получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-23; и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз индивидууму с подозрением на наличие офтальмологического патологического состояния.

20 26. Способ по варианту осуществления 25, где фармацевтическая композиция находится в форме глазных капель, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции включает нанесение глазных капель на глаз индивидуума.

27. Способ по варианту осуществления 26, где фармацевтическая композиция находится в форме мази, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции включает нанесение мази на глаз индивидуума.

25 28. Способ по варианту осуществления 24, где фармацевтическая композиция находится в форме контактной линзы, покрытой фармацевтической композицией или погруженной в нее, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции включает помещение контактной линзы на глаз индивидуума, где терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции высвобождается из контактной линзы.

30 29. Способ по варианту осуществления 24, где фармацевтическая композиция находится в форме obturatory слезных точек, покрытого фармацевтической композицией, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции включает помещение obturatory слезных точек на глаз индивидуума, где терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции высвобождается из нанесенного  
35 obturatory слезных точек.

30. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой кератит.
31. Способ по варианту осуществления 30, где кератит представляет собой бактериальный кератит, протозойный кератит, грибковый кератит или вирусный кератит.
- 5 32. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой конъюнктивит.
33. Способ по варианту осуществления 32, где конъюнктивит представляет собой бактериальный конъюнктивит или вирусный конъюнктивит.
34. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой эписклерит или склерит.
- 10 35. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой эрозию роговицы.
36. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой воспаление глаза.
- 15 37. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой повреждение глаза после операции на глазах.
38. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой блефароконъюнктивит.
39. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой розацеа глаз.
- 20 40. Способ по любому из вариантов осуществления 24-29, где офтальмологическое патологическое состояние представляет собой глаукому.
41. Способ лечения человека, страдающего синдромом сухого глаза, включающий:
- а) получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-23; и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в
- 25 глаз человека, страдающего синдромом сухого глаза.
42. Способ лечения человека, страдающего мейбوميанитом, включающий: а) получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-23; и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в
- 30 глаз или область вокруг глаза человека, страдающего мейбوميанитом.
43. Способ по варианту осуществления 42, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкую офтальмологическую композицию.
44. Способ по варианту осуществления 43, где жидкая офтальмологическая композиция выбрана из группы, состоящей из раствора, суспензии, эмульсии и гелевой
- 35 системы *in situ*.

45. Способ по варианту осуществления 42, где фармацевтическая композиция представляет собой твердую офтальмологическую композицию, выбранную из группы, состоящей из геля и мази, где фармацевтическую композицию вводят в веко человека.

5 46. Способ лечения человека, страдающего блефаритом, включающий: а) получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 1-23; и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего блефаритом.

47. Способ по варианту осуществления 46, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкую офтальмологическую композицию.

10 48. Способ по варианту осуществления 47, где жидкая офтальмологическая композиция выбрана из группы, состоящей из раствора, суспензии, эмульсии и гелевой системы *in situ*.

15 49. Способ по варианту осуществления 46, где фармацевтическая композиция представляет собой твердую офтальмологическую композицию, выбранную из группы, состоящей из геля и мази, где фармацевтическую композицию вводят в веко человека.

50. Набор для лечения офтальмологического патологического состояния, содержащий а) первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения в дневное время, и б) второй офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения перед сном, где второй офтальмологический состав имеет более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав.

20 51. Набор по варианту осуществления 50, где первый и второй офтальмологические составы содержат каннабиноид или его производное в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы.

25 52. Набор по варианту осуществления 50, где первый офтальмологический состав представляет собой глазные капли.

53. Набор по варианту осуществления 50, где глазные капли выбраны из группы, состоящей из раствора, суспензии и эмульсии.

30 54. Набор по варианту осуществления 50, где второй офтальмологический состав выбран из группы, состоящей из геля для введения *in situ*, геля и мази.

35 55. Способ лечения офтальмологического патологического состояния у индивидуума, включающий: а) введение первого офтальмологического состава в глаз индивидуума, где первый офтальмологический состав представляет собой жидкий офтальмологический состав, содержащий по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы

композиции и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель; и b) введение в глаз второго офтальмологического состава, где второй офтальмологический состав содержит по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители, и где второй офтальмологический состав имеет более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав.

56. Способ по варианту осуществления 55, дополнительно включающий введение второго офтальмологического состава в область вокруг глаза.

57. Способ по варианту осуществления 55, дополнительно включающий введение второго офтальмологического состава в веко.

58. Способ по варианту осуществления 55, где первый офтальмологический состав выбран из группы, состоящей из раствора, суспензии и эмульсии.

59. Способ по варианту осуществления 55, где второй офтальмологический состав выбран из группы, состоящей из образующегося *in situ* геля, геля и мази.

60. Способ по варианту осуществления 55, где второй офтальмологический состав вводят приблизительно перед сном.

61. Способ по варианту осуществления 55, где первый офтальмологический состав вводят в дневное время или в светлое время суток.

62. Способ по варианту осуществления 55, где первый офтальмологический состав вводят по схеме дозирования, выбранной из группы, состоящей из одного раза в день, двух раз в день, трех раз в день, четырех раз в день, пяти раз в день, шести раз в день, семи раз в день, восьми раз в день, девяти раз в день, десяти раз в день, одиннадцати раз в день, двенадцати раз в день и ежечасного введения.

63. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 1-8, где композиция дополнительно содержит мед манука.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективные количества: (a) каннабиноида; и (b) парасимпатического агониста.

65. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 64, дополнительно содержащая активное средство, выбранное из группы, состоящей из симпатического антагониста, симпатического агониста и их комбинаций.

66. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65, где активное средство представляет собой симпатический антагонист.

67. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 65, где активное средство представляет собой комбинацию симпатического агониста и симпатического

антагониста.

68. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65-67, где симпатический антагонист представляет собой альфа-адреноблокатор, такой как дапипразол или тимоксамин.

5 69. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-68, где каннабиноид представляет собой каннабидиол.

70. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65 и 67, где активное средство представляет собой симпатический агонист.

10 71. Фармацевтическая композиция по вариантам осуществления 64 и 70, где каннабиноид представляет собой CBD-1, где парасимпатический агонист представляет собой пилокарпин, а симпатический агонист представляет собой бримонидин.

15 72. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-71, где каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

73. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-72, где парасимпатический агонист представляет собой холинергический агонист.

20 74. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-72, где парасимпатический агонист выбран из группы, состоящей из бетанехола, карбамилхолина, цевимелина и пилокарпина.

75. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-72, где парасимпатический агонист представляет собой ингибитор холинэстеразы.

25 76. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, где ингибитор холинэстеразы выбран из группы, состоящей из дельта-9-тетрагидроканнабинола, карбаматов, физостигмина, неостигмина, пиридостигмина, амбенония, демекария, ривастигмина, производных фенантрена, галантамина, неконкурентного кофеина, пиперидинов, донепезила, такрина, эдрофония, гуперзина, ладостигила, унгермина и лактукопикрина.

30 77. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65, 67, 69-76, где симпатический агонист выбран из группы, состоящей из бримонидина, клонидина, гуанфацина, гуанабенза, гуаноксабенза, гуанетидина, йопидина, тизанидина и ксилазина.

35 78. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 65, 67, 69-76, где симпатический агонист представляет собой адренергический агонист.



79. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 78, где агонист адренергических рецепторов представляет собой агонист  $\alpha 2$ -адренорецепторов.

80. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-79, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

81. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-80, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

82. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-81, дополнительно содержащая солубилизирующее средство, которое необязательно выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

83. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 64-82, где фармацевтическая композиция составлена для нанесения на глаз.

84. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-83, где композиция содержит жидкий состав, подходящий для применения в качестве глазных капель.

85. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 64-83, где композиция содержит CBD-1, пилокарпин и бримонидин.

86. Способ лечения нарушения зрения, включающий: а) получение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 64-85; и б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз субъекта, идентифицированного как такого, у которого имеется нарушение зрения.

87. Способ по варианту осуществления 86, где фармацевтическая композиция находится в форме глазных капель или мази.

88. Способ по любому из вариантов осуществления 86-87, где нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из пресбиопии, дальнозоркости и астигматизма.

5 89. Способ по любому из вариантов осуществления 86-88, где фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта по меньшей мере два раза в день в течение курса лечения.

10 90. Способ по любому из вариантов осуществления 86-89, где фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта по меньшей мере один раз в день в течение курса лечения.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 86-89, где фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекту по меньшей мере один раз в два дня в течение курса лечения.

15 92. Способ по любому из вариантов осуществления 86-91, где фармацевтическую композицию вводят в глаз субъекта с интервалом дозирования, выбранным из группы, состоящей из четырех раз в день, трех раз в день, двух раз в день, одного раза в день, одного раза в два дня, одного раза в три дня и одного раза в неделю.

93. Способ по любому из вариантов осуществления 86-89, где фармацевтическую композицию вводят каждый день в течение по меньшей мере семи дней.

20 94. Композиция для местного применения для лечения или предупреждения дерматологического патологического состояния, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

30 95. Композиция для местного применения по варианту осуществления 94, где терапевтически эффективное количество каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции.

96. Композиция для местного применения по варианту осуществления 95, где терапевтически эффективное количество каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% от массы композиции.

35 97. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления

94-96, где каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

98. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-97, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-тепинола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена.

99. Композиция для местного применения по варианту осуществления 98, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

100. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-99, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

101. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-100, дополнительно содержащая  $\beta$ -ситостерол, где  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

102. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-101, дополнительно содержащая метилсалицилат, где метилсалицилат присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

103. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-102, дополнительно содержащая токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, где токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% от массы композиции.

104. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-103, дополнительно содержащая алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.

5 105. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-104, дополнительно содержащая одно или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противопротозойного средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика и противовирусного средства.

10 106. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-105, дополнительно содержащая загуститель, солюбилизирующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор pH, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество, дополнительное поверхностно-активное вещество, усилитель проникновения, хелатирующее средство или их комбинацию.

15 107. Композиция для местного применения по варианту осуществления 106, где загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, целлюлозы, хитозана и их комбинаций.

20 108. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 106-107, где солюбилизирующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

25 109. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 106-108, где средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора (TBS), воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола(TBS), трегалозы и их комбинаций.

30 110. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 106-109, где консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (BAK), цетримония, пербората натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций.

35 111. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 106-110, где антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина E, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, ресвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата

цистеина и их комбинаций.

112. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-111, где фармацевтически приемлемый носитель содержит гидрофобное или липофильное вещество, включая парафиновое масло, минеральное масло, вазелиновое масло, пчелиный воск, бутилгидрокситолуол, жидкий ланолин, пропиленкарбонат, сложный эфир C8-C18 органической кислоты, C8-C30 жирный спирт, силиконовое масло, растительное масло, фракционированное или гидрогенизированное растительное масло, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, фосфолипид, диметилизосорбид, летучий растворитель, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилформамид, диметилсульфоксид или их комбинацию.

113. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-112, где композиция инкапсулирована в липосомы, мицеллы, ниосомы, фуллерены, наноболочки, квантовые точки, дендримеры, липидно-полимерные наночастицы или любую их комбинацию.

114. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-112, где композиция нанесена на наночастицы или заряженные полимеры.

115. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-114, где композиция составлена в виде пены, крема, пасты, геля, аэрозоля, мази, шампуня или лосьона.

116. Композиция для местного применения по варианту осуществления 94, где каннабидиол, аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации приблизительно 3% (масс./масс.), суспендированные в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации приблизительно 50% (масс./масс.), минеральное масло в концентрации приблизительно 40% (масс./масс.) и ланолин в концентрации приблизительно 2% (масс./масс.).

117. Способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий: а) получение композиции для местного применения по любому из вариантов осуществления 94-116; и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

118. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой мейбومیанит или блефарит, и где местное нанесение композиции на кожу субъекта включает нанесение композиции на наружную часть века индивидуума.

119. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой экзему.
120. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой дерматит.
- 5 121. Способ по варианту осуществления 120, где дерматит представляет собой атопический дерматит, контактный дерматит, себорейный дерматит, периоральный дерматит или ксеротическую экзему..
122. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой псориаз.
- 10 123. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой вульгарные угри.
124. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой сухость кожи, микоз стоп, крапивницу или импетиго.
125. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой немеланомный рак.
- 15 126. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой зудящий дерматоз.
127. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой розовые угри.
- 20 128. Способ по варианту осуществления 117, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой старение кожи или перхоть.
129. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения бактериального вагиноза, содержащая терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, где каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 30% от массы композиции.
- 25 130. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).
- 30 131. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, дополнительно содержащая загуститель, солюбилизирующее средство, регулятор pH, консервант, поверхностно-активное вещество или их комбинацию.
- 35 132. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131, где загуститель

выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля и их комбинаций.

5 133. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 131, где консервант выбран из группы, состоящей из хлорида бензалкония (ВАК), цетримония, пербората натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций.

134. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция представляет собой крем.

10 135. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция представляет собой мазь.

136. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция представляет собой гель.

137. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция представляет собой суппозиторий.

15 138. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция представляет собой капсулу.

139. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция не является текучей.

20 140. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 30% (масс./масс.).

141. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция дополнительно содержит антибиотик.

25 142. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 141, где антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксона.

143. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, где композиция дополнительно содержит стероид.

30 144. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 143, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона и фторметолона.

35 145. Способ лечения индивидуума, страдающего бактериальным вагинозом, включающий: а) получение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически

эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества; и b) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

5 146. Способ по варианту осуществления 145, где фармацевтическая композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, мази, геля, суппозитория и капсулы.

147. Способ по варианту осуществления 145, где фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на слизистые оболочки вагинальной полости индивидуума.

148. Способ по варианту осуществления 145, где фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на неслизистую поверхность вульвы индивидуума.

149. Способ по варианту осуществления 145, где фармацевтическая композиция находится в форме суппозитория или капсулы, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает введение суппозитория или капсулы в вагинальную полость индивидуума.

150. Способ по варианту осуществления 145, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит антибиотик.

151. Способ по варианту осуществления 150, где антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

152. Способ лечения индивидуума, страдающего кандидозом, включающий: а) получение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества; и b) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

153. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, мази, геля, суппозитория и капсулы.



154. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на слизистые оболочки вагинальной полости индивидуума.

5 155. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция находится в форме мази, геля или крема, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает нанесение мази, геля или крема на неслизистую поверхность вульвы индивидуума.

10 156. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция находится в форме суппозитория или капсулы, и где введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность включает введение суппозитория или капсулы в вагинальную полость индивидуума.

15 157. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция содержит флуконазол и стероид для местного применения.

158. Способ по варианту осуществления 152, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит антибиотик.

20 159. Способ по варианту осуществления 158, где антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

25 160. Набор для лечения бактериального вагиноза или кандидоза, содержащий: пессарий, содержащий или покрытый фармацевтической композицией, содержащей каннабиноид или его производные; и состав для местного применения, содержащий каннабиноид или его производные.

30 161. Композиция для местного применения для осветления кожи, содержащая терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

35 162. Композиция для местного применения по варианту осуществления 161, где терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы

композиции.

163. Композиция для местного применения по варианту осуществления 161, где терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% от массы композиции.

164. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-163, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

165. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-164, где средство для осветления кожи выбрано из группы, состоящей из гидрохинона, L-аскорбиновой кислоты, гликолевой кислоты, молочной кислоты, арбутина, койевой кислоты, экстракта цветков маргаритки, экстракта солодки и экстракта плаценты.

166. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-165, где средство для осветления кожи представляет собой ингибитор тирозиназы.

167. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-166, где средство для осветления кожи представляет собой гидрохинон.

168. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-167, где терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи составляет приблизительно 4%.

169. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-168, где терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи составляет приблизительно 10%.

170. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-169, дополнительно содержащая антибиотик.

171. Композиция для местного применения по варианту осуществления 170, где антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, клиндамицина, лимециклина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлуксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

172. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-171, дополнительно содержащая стероид.

173. Композиция для местного применения по варианту осуществления 172, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона,

преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона, фторметолона. Другие глюкокортикоиды, применимые в способе лечения, включают без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алелометазон, алгестон, амцинонид, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон (EUMOVATE®), клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, флуокортолон, флуперолона ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортиарнат, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, мометазона фуруат, параметазон, предникарбат, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолона натрия фосфат, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксотонамид, тридинецинтонацеколотон, триамцинолона гексацетонид, их офтальмологически приемлемые соли, их комбинации и их смеси.

15 174. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-173, дополнительно содержащая витамин.

175. Композиция для местного применения по варианту осуществления 174, где витамин выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина В, витамина С, витамина D и витамина Е.

20 176. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-175, дополнительно содержащая средство для лечения акне.

177. Композиция для местного применения по варианту осуществления 176, где средство для лечения акне выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гликолевой кислоты или молочной кислоты.

25 178. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-177, дополнительно содержащая средство для лечения морщин и/или мимических морщин.

179. Композиция для местного применения по варианту осуществления 178, где средство для лечения морщин и/или мимических морщин представляет собой ретиноид.

30 180. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-179, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-тепинола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена.

35

181. Композиция для местного применения по варианту осуществления 180, где один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

5 182. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-181, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, 10 флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, где один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

15 183. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-182, дополнительно содержащая  $\beta$ -ситостерол, где  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

184. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-183, дополнительно содержащая метилсалицилат, где метилсалицилат присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

20 185. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-184, дополнительно содержащая токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, где токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% от массы композиции.

25 186. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-185, дополнительно содержащая алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.

30 187. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-186, дополнительно содержащая одно или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противопротозойного средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика и противовирусного средства.

35 188. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-187, дополнительно содержащая загуститель, солюбилизующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор рН, консервант, антиоксидант, осмотическое

средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество, поверхностно-активное вещество, дополнительное поверхностно-активное вещество, усилитель проникновения, хелатирующее средство или их комбинацию.

5 189. Композиция для местного применения по варианту осуществления 188, где загуститель выбран из гиалуроновой кислоты, карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиакриловой кислоты, ксантановой камеди, гуаровой камеди, декстрана, поливинилпирролидона, полиэтиленгликоля, целлюлозы, хитозана и их комбинаций.

10 190. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 188-189, где солюбилизующее средство выбрано из этанола, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, сополимеров этиленоксида и пропиленгликоля и их комбинаций.

15 191. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 188-190, где средство, регулирующее тоничность, выбрано из группы, состоящей из фосфатно-буферного солевого раствора (PBS), раствора Алсевера, Tris-буферного солевого раствора (TBS), воды, сбалансированных солевых растворов (BSS), хлорида натрия, хлорида калия, хлорида кальция, хлорид магния, маннита, сорбита, декстрозы, глицерина, пропиленгликоля, этанола(TBS), трегалозы и их комбинаций.

20 192. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 188-191, где консервант выбран из группы, состоящей из ВАК, цетримония, пербората натрия, EDTA, хлорбутанола и их комбинаций.

25 193. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 188-192, где антиоксидант выбран из группы, состоящей из витамина Е, карнозина, N-ацетилкарнозина, пирувата, ресвератрола, астаксантина, глутатиона, цистеина, аскорбата цистеина и их комбинаций.

30 194. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-193, где фармацевтически приемлемый носитель содержит гидрофобное или липофильное вещество, включая парафиновое масло, минеральное масло, вазелиновое масло, пчелиный воск, бутилгидрокситолуол, жидкий ланолин, пропиленкарбонат, сложный эфир C8-C18 органической кислоты, C8-C30 жирный спирт, силиконовое масло, растительное масло, фракционированное или гидрогенизированное растительное масло, моноглицерид, диглицерид, триглицерид, фосфолипид, диметилизосорбид, летучий растворитель, N-метилпирролидон, диметилацетамид, диметилформамид, диметилсульфоксид или их комбинацию.

35 195. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления

161-194, где композиция инкапсулирована в липосомы, мицеллы, нисомы, фуллерены, наноболочки, квантовые точки, дендримеры, липидно-полимерные наночастицы или любую их комбинацию.

5 196. Фармацевтическая композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-195, где композиция нанесена на наночастицы или заряженные полимеры.

197. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-196, где композиция составлена в виде пены, крема, пасты, геля, аэрозоля, мази, шампуня или лосьона.

10 198. Композиция для местного применения по варианту осуществления 161, где каннабиноид, аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации приблизительно 3% (масс./масс.), суспендированные в неаллергенном фармацевтически приемлемом носителе, содержащем белый вазелин в концентрации приблизительно 50% (масс./масс.), минеральное масло в концентрации приблизительно 40% (масс./масс.) и ланолин в концентрации приблизительно 2% (масс./масс.).

15 199. Способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий: а) получение композиции для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-198; и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

20 200. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой избыточное потемнение кожи субъекта.

201. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой печеночное пятно.

25 202. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой гиперпигментацию.

203. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние ассоциировано с избыточным воздействием ультрафиолетового излучения.

30 204. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой возрастное пятно.

205. Способ по варианту осуществления 199, где дерматологическое патологическое состояние представляет собой себорейный кератоз.

35 206. Способ осветления и/или отбеливания цвета кожи субъекта, включающий: а) получение композиции для местного применения по любому из вариантов осуществления 161-198; и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для

местного применения на кожу субъекта.

207. Композиция для местного применения для лечения акне, содержащая терапевтически эффективное количество средства для лечения акне и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

208. Композиция для местного применения по варианту осуществления 207, где терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции.

209. Композиция для местного применения по варианту осуществления 207, где терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% от массы композиции.

210. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-209, где каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монOMETИЛОВОГО эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

211. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-210, где средство для лечения акне выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гликолевой кислоты или молочной кислоты.

212. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-211, где средство для лечения акне представляет собой ретинол.

213. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-212, дополнительно содержащая антибиотик.

214. Композиция для местного применения по варианту осуществления 213, где антибиотик выбран из группы, состоящей из эритромицина, клиндамицина, лимециклина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

215. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-214, дополнительно содержащая стероид.

216. Композиция для местного применения по варианту осуществления 215, где стероид выбран из группы, состоящей из гидрокортизона, ацетата кортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона, бетаметазона, триамцинолона и беклометазона, фторметолона. Другие глюкокортикоиды, применимые в способе лечения, включают без ограничения 21-ацетоксипрегненолон, алелометазон, алгестон, амцинонид, будесонид, хлорпреднизон, клобетазол, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакорт, дезонид, дезоксиметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, эноксолон, флуазакорт, флуклоронид, флуметазон, флунизолид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, флуокортина бутил, флуокортолон, флуперолона ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флурандренолид, флутиказона пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазола пропионат, галометазон, галопредона ацетат, гидрокортарнат, лотепреднола этабонат, мазипредон, медризон, мепреднизон, мометазона фураат, параметазон, предникарбат, преднизолона 25-диэтиламиноацетат, преднизолона натрия фосфат, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксотонамид, тридинецинтонатеколотон, триамцинолона гексацетонид, их офтальмологически приемлемые соли, их комбинации и их смеси.

217. Композиция для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-216, дополнительно содержащая витамин.

218. Композиция для местного применения по варианту осуществления 217, где витамин выбран из группы, состоящей из витамина А, витамина В, витамина С, витамина D и витамина Е.

219. Способ лечения акне субъекта, включающий: а) получение композиции для местного применения по любому из вариантов осуществления 207-218; и б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

220. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество каннабиноида, где фармацевтическая композиция представляет собой порошок, содержащий гостевую частицу, прикрепленную к частице-носителю.

221. Композиция по варианту осуществления 220, где гостевая частица, частица-носитель или обе содержат по меньшей мере один каннабиноид.

222. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-221, где каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабиноид каннабигеролового типа, каннабихроменого типа, каннабидиолового типа, каннабинолового типа, каннабиельсоинового типа и изо-тетрагидроканнабинолового типа, каннабициклолового



типа и каннабицитранового типа.

223. Композиция по варианту осуществления 222, где каннабиноид представляет собой каннабиноид каннабидиолового типа.

224. Композиция по варианту осуществления 223, где каннабиноид каннабидиолового типа выбран из группы, состоящей из каннабидиола (CBD-1), каннабидиоловой кислоты (CBDA), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

225. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-224, где гостевая частица, частица-носитель или обе частицы дополнительно содержат биологически активное средство.

226. Композиция по варианту осуществления 225, где биологически активное средство представляет собой седативное средство, анксиолитическое средство или их комбинацию.

227. Композиция по варианту осуществления 226, где биологически активное средство выбрано из группы, состоящей из пентобарбитала, секобарбитала, диазепамы, хлордиазепоксида, празепамы, клоназепамы, мидазолама, нитразепамы, оксазепамы, лоразепамы, алпразолама, буспирона, флуразепамы, темазепамы, триазолама, хлоралгидрата, золпидема, зопиклона, эзопиклона и дифенгидрамина.

228. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-227, где частица-носитель, гостевая частица или обе могут содержать средство, регулирующее растворимость, где средство, регулирующее растворимость, включает анионогенное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество, неионогенное поверхностно-активное вещество, цвиттерионное поверхностно-активное вещество, аминокислоту, сахар, водорастворимый полимер, разрыхлитель или их комбинацию.

229. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-228, где частица-носитель, гостевая частица или обе содержат терпен, выбранный из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена, где терпен присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

230. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-229, где гостевая частица представляет собой микронизированные частицы, агрегированные липосомы или

агрегированные наночастицы.

231. Композиция по варианту осуществления 230, где гостевая частица содержит по меньшей мере один каннабидиол.

5 232. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-231, где частица-носитель содержит лактозу, D-маннит, сорбит, эритрит, дигидрат  $\alpha$ -трегалозы, декстрозу, моногидрат глюкозы, мальтит, мальтозу, ксилит, гидроксиапатит, безводную D-рафинозу, пентагидрат раффинозы, поверхностно-активное вещество, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA)), микрокристаллическую целлюлозу (MCC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC),  
10 аминокислоту, стеарат магния или циклодекстрины.

233. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-231, где фармацевтическая композиция содержит два типа гостевых частиц, прикрепленных к одному или нескольким типам частиц-носителей, где первая гостевая частица содержит каннабиноид, а вторая гостевая частица содержит биологически активное средство.

15 234. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-232, где фармацевтическая композиция содержит два или более типов частиц-носителей, прикрепленных к одному или более типам гостевых частиц.

235. Композиция по варианту осуществления 234, где гостевая частица содержит по меньшей мере один каннабиноид.

20 236. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-235, где гостевые частицы медленно высвобождаются в легкие субъекта при вдыхании фармацевтической композиции индивидуумом.

237. Композиция по любому из вариантов осуществления 220-236, где размер частиц носителя по меньшей мере в 5 раз превышает средний размер гостевых частиц.

25 238. Композиция по любому из пп. 220-237, где фармацевтическая композиция составлена в виде ингалятора для сухого порошка.

239. Способ лечения состояния субъекта, включающий: а) получение композиции по любому из вариантов осуществления 220-238; и б) введение терапевтически эффективного количества композиции в дыхательные пути индивидуума, идентифицированного как  
30 такого, у которого имеется состояние; где состояние выбрано из группы, состоящей из нарушения сна, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, психосоматического состояния, болезненного состояния, воспалительного состояния, астмы и диабета.

240. Способ по варианту осуществления 239, где композицию вводят с помощью  
35 инсуффляции.

241. Способ по любому из вариантов осуществления 239-240, где композицию вводят в носовые пазухи и/или легкие.

242. Способ по любому из вариантов осуществления 239-241, где психосоматическое состояние представляет собой бессонницу.

5 243. Композиция, содержащая множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, где частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, где множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000  
10 нанометров.

244. Композиция по варианту осуществления 243, где биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

15 245. Композиция по варианту осуществления 243, где биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин  
20 или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

246. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-245, где блок-сополимер представляет собой поллоксамер.

247. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-246, где массовое  
25 соотношение поллоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.

248. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-247, где липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

249. Композиция по варианту осуществления 248, где липид представляет собой  
30 фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.

250. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-249, где концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

251. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-250, где стерол  
35 представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог

холестерина.

252. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-251, где концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.

5 253. Композиция по любому из вариантов осуществления 243-252, где массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

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

255. Способ по варианту осуществления 254, где биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

15 256. Способ по варианту осуществления 254, где биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.

257. Способ по любому из вариантов осуществления 254-256, где доза каннабиноида составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг.

25 258. Способ по любому из по вариантов осуществления 254-257, где блок-сополимер представляет собой полоксамер.

259. Способ по любому из вариантов осуществления 254-258, где массовое соотношение между полоксамером и биологически активным средством составляет от приблизительно 2 до приблизительно 15.

30 260. Способ по любому из вариантов осуществления 254-259, где липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

35 261. Способ по варианту осуществления 260, где липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.

262. Способ по любому из вариантов осуществления 254-261, где концентрация липидов составляет от 0,1 до 10 мол.%.  
5

263. Способ по любому из вариантов осуществления 254-262, где стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.  
5

264. Способ по любому из вариантов осуществления 254-263, где концентрация стерола составляет от 5 до 50 мол.% от общей липидной композиции.

265. Способ по любому из вариантов осуществления 254-264, где массовое отношение стерола к липиду составляет от 0,01 до 0,50.  
10

266. Способ по любому из вариантов осуществления 254-265, где 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.

267. Способ получения множества частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, где частицы липидно-полимерного композита содержат блок-сополимер, липид, выбранный из группы, состоящей из нейтрального липида, катионного липида и анионного липида и стерола, где множество частиц липидно-полимерного композита имеет средний размер частиц от 10 до 1000 нанометров, способ, где способ включает гомогенизацию биологически активного средства с полимером с получением гомогенизированного раствора и введение липида и стерола в гомогенизированный раствор.  
15  
20

268. Способ по варианту осуществления 267, где биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.

269. Способ по любому из вариантов осуществления 267-268, где биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропофол, гризеофульвин или любую их комбинацию.  
25  
30

270. Способ по любому из по вариантов осуществления 267-269, где блок-сополимер представляет собой полоксамер.

271. Способ по любому из вариантов осуществления 267-270, где массовое  
35

соотношение полоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.

272. Способ по любому из вариантов осуществления 267-271, где липид содержит углеродную цепь длиной от 4 до 22 и нейтральную, катионную или анионную головную группу.

5 273. Способ по любому из вариантов осуществления 267-272, где липид представляет собой фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, фосфатидилэтаноламин или фосфатидилинозитол.

274. Способ по любому из вариантов осуществления 267-273, где концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.

10 275. Способ по любому из вариантов осуществления 267-274, где стерол представляет собой фитостерин, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.

15 276. Способ по любому из вариантов осуществления 267-275, где концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.

277. Способ по любому из вариантов осуществления 267-276, где массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.

278. Способ по любому из вариантов осуществления 267-277, дополнительно включающий включение антиоксиданта.

20 279. Способ по варианту осуществления 278, где антиоксидант представляет собой лимонную кислоту или сульфит натрия.

280. Способ по любому из пп. 267-279, дополнительно включающий введение липида посредством инъекции этанола при температуре 25-75 °С.

25 281. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество каннабиноида и мицеллярную воду.

282. Композиция по варианту осуществления 281, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество биологически активного средства.

30 283. Композиция по любому из вариантов осуществления 281-282, где биологически активное средство содержит антибиотик, противогрибковое средство, противовирусное средство, анальгетик, антисептик, стероид, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство.

284. Композиция по варианту осуществления 281, где каннабиноид присутствует в концентрации от 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

35 285. Композиция по любому из вариантов осуществления 281-284, где каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-

1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

5 286. Способ лечения дерматологического патологического состояния субъекта, включающий: а) получение композиции по любому из вариантов осуществления 281-285; и б) введение терапевтически эффективного количества композиции в кожу субъекта, идентифицированного как такого, у которого имеется состояние; где состояние выбрано из группы, состоящей из акне, экземы, дерматита, псориаза, вульгарных угрей, сухости кожи, дерматомикоза стоп, крапивницы, импетиго, немеланомного рака, зудящего дерматоза, розовых угрей, старения кожи или перхоти.

15 287. Способ лечения офтальмологического патологического состояния субъекта, включающий: а) получение композиции по любому из вариантов осуществления 281-285; и б) введение терапевтически эффективного количества композиции в глаз субъекта, идентифицированного как такого, у которого имеется состояние; где состояние выбрано из группы, состоящей из сухости глаз, блефарита, мейбомия, кератита, бактериального кератита, протозойного кератита, грибкового кератита, вирусного кератита, конъюнктивита, бактериального конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, эписклерита, склерита, эрозии роговицы, воспаления глаза, травмы глаза после операции на глазах, блефароконъюнктивита, розацеа глаз, глаукомы и непереносимости контактных линз.

20

### **Другие варианты осуществления**

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами 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 применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следует в объеме формулы изобретения. Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

35

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения офтальмологического патологического состояния, содержащая терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида (например, каннабидиола или его производных) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, причем каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).
3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена, причем один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, причем один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащая  $\beta$ -ситостерол, причем  $\beta$ -ситостерол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.



6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, дополнительно содержащая метилсалицилат, причем метилсалицилат присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.
- 5
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, дополнительно содержащая токоферол, выбранный из группы, состоящей из альфа-токоферола, гамма-токоферола и комбинации альфа- и гамма-токоферола, причем токоферол присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.
- 10
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, дополнительно содержащая алкалоиды, лигнаны или комбинацию алкалоидов и лигнанов.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащая один или несколько активных средств, выбранных из группы, состоящей из антибиотика, антисептического средства, противогрибкового средства, антибактериального средства, анальгетика, нестероидного противовоспалительного средства, противопротозойного средства, стероида и противовирусного средства.
- 15
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, дополнительно содержащая загуститель, солюбилизующее средство, средство, регулирующее тоничность, регулятор pH, консервант, антиоксидант, осмотическое средство, мицеллообразующее средство, смягчающее средство, поверхностно-активное вещество или их комбинацию.
- 20
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-10, причем композиция инкапсулирована в липосомы.
- 25
12. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, причем композиция составлена в виде геля, тонкой пленки, мази, неводного раствора, твердой формы, пасты, жидкости, аэрозоля, миста, полимера, пленки, эмульсии, суспензии или состава для инъекций.
- 30
13. Контактная линза, элюирующая фармацевтическое средство, представляющая собой контактную линзу, покрытую фармацевтической композицией или пропитанную ей, по любому из пп. 1-11, причем фармацевтическая композиция высвобождается из контактной линзы, когда линзу помещают на глаз индивидуума.
- 35

14. Способ лечения офтальмологического патологического патологического состояния у индивидуума, включающий:

- 5           а) получение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12; и  
          б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз индивидууму с подозрением на офтальмологическое патологическое состояние.

15. Способ лечения человека, страдающего синдромом сухого глаза, включающий:

- 10           а) получение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12; и  
          б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего синдромом сухого глаза.

16. Способ лечения человека, страдающего мейбوميанитом, включающий:

- 15           а) получение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12; и  
          б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз или область вокруг глаза человека, страдающего мейбوميанитом.

17. Способ лечения человека, страдающего блефаритом, включающий:

- 20           а) получение фармацевтической композиции по любому из пп. 1-12; и  
          б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз человека, страдающего блефаритом.

18. Набор для лечения офтальмологического патологического состояния, содержащий:

- 25           а) первый офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения в дневное время; и  
          б) второй офтальмологический состав, содержащий каннабиноид или его производные, для введения перед сном,  
          причем второй офтальмологический состав имеет более высокую вязкость, чем первый  
30 офтальмологический состав.

19. Набор по п. 18, в котором первый и второй офтальмологические составы содержат каннабиноид или его производное в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы.

35

20. Способ лечения офтальмологического патологического состояния у индивидуума, включающий:

а) введение первого офтальмологического состава в глаз индивидуума, причем первый офтальмологический состав представляет собой жидкий офтальмологический состав, содержащий по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель; и

б) введение в глаз второго офтальмологического состава, причем второй офтальмологический состав содержит по меньшей мере один каннабиноид или его производные в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители, и при этом второй офтальмологический состав имеет более высокую вязкость, чем первый офтальмологический состав.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективные количества:

(а) каннабиноида; и

(б) парасимпатического агониста.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, дополнительно содержащая активное средство, выбранное из группы, состоящей из симпатического антагониста, симпатического агониста и их комбинаций.

23. Фармацевтическая композиция по п. 21 или п. 22, в которой каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), монометилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

24. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 21-23, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-терпинеола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена, причем один или несколько терпенов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 21-24, дополнительно содержащая один или несколько флавоноидов, выбранных из группы, состоящей из каннафлавина А, каннафлавина В, фенольных кислот, стильбеноидов, фитохимических веществ, дигидрофлавонолов, антоцианов, антоцианидинов, полифенолов, дубильных веществ, флавонов, флавонолов, флаван-3-ола, флаван-4-ола, флаван-3,4-диола, гомоизофлавоноидов, фенилпропаноидов, флороглюцинов, кумаринов, фенольных кислот, нафтодиантронов, стероидных гликозидов, биофлавоноидов, изофлавоноидов и комбинации одного или нескольких флавоноидов, причем один или несколько флавоноидов присутствуют в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 10% от массы композиции.

26. Способ лечения нарушения зрения, включающий:

- а) получение фармацевтической композиции по любому из пп. 21-25; и
- б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в глаз субъекту, у которого выявлено нарушение зрения.

27. Способ по п. 26, в котором нарушение зрения выбрано из группы, состоящей из пресбиопии, дальнозоркости и астигматизма.

28. Композиция для местного применения для лечения или предупреждения дерматологического патологического состояния, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации, где каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

29. Композиция для местного применения по п. 28, которой терапевтически эффективное количество каннабидиола, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции.

30. Композиция для местного применения по п. 28 или п. 29, где каннабидиол, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира

каннабидиола (CBDM), каннабидиола-С4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты (CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

5 31. Композиция для местного применения по любому из пп. 28-30, дополнительно содержащая один или несколько терпенов, выбранных из группы, состоящей из мирцена, бета-кариофиллена, линалоола, альфа-пинена, бета-пинена, оцимена, терпинолена, оцимена, терпинолена, альфа-тепинола, альфа-терпинена, гамма-терпинена, альфа-фелландрена, цимола, камфена, дельта-3-карена, фенхола, 1,8-цинеола, неролидола, борнеола, эвкалиптола, камфена и лимонена.

10 32. Способ лечения дерматологического патологического состояния у субъекта, включающий:

а) получение композиции для местного применения по любому из пп. 28-31; и  
б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для  
15 местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

20 33. Способ по п. 32, в котором дерматологическое патологическое состояние представляет собой мейбومیанит или блефарит, и причем местное нанесение композиции на кожу субъекта включает нанесение композиции на наружную часть века индивидуума.

25 34. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения бактериального вагиноза, содержащая терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, причем каннабиноид присутствует в концентрации от приблизительно 0,01% до приблизительно 30% от массы композиции.

30 35. Способ лечения индивидуума, у которого имеется бактериальный вагиноз, включающий:

а) получение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества; и  
б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

35

36. Способ по п. 35, в котором фармацевтическая композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из крема, мази, геля, суппозитория и капсулы.

37. Способ лечения индивидуума, у которого имеется кандидоз, включающий:

5 а) получение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида или его производных и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества; и

б) введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции на вульвовагинальную поверхность индивидуума.

10

38. Способ по п. 37, в котором фармацевтическая композиция содержит флуконазол и стероид для местного применения.

39. Способ по п. 37, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит антибиотик.

15

40. Способ по п. 39, в котором антибиотик выбран из группы, состоящей из метронидазола, клиндамицина, тинидазола, тетрациклина, амоксициллина, ампициллина, люмефлуксацина, норфлоксацина, афлоксама, ципрофлаксона, азитромицина и цефлтоксина.

20

41. Набор для лечения бактериального вагиноза или кандидоза, содержащий:

пессарий, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую каннабиноид или его производные, или покрытый ей; и

25 состав для местного применения, содержащий каннабиноид или его производные.

42. Композиция для местного применения для осветления кожи, содержащая терапевтически эффективное количество средства для осветления кожи и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, причем каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

30

35 43. Композиция для местного применения по п. 42, в которой терапевтически эффективное

количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции.

5 44. Способ лечения дерматологического патологического состояния у субъекта, включающий:

а) получение композиции для местного применения по п. 42 или п. 43; и

б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

10

45. Способ осветления и/или отбеливания цвета кожи субъекта, включающий:

а) получение композиции для местного применения по п. 42 или п. 43; и

б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта.

15

46. Композиция для местного применения для лечения акне, содержащая терапевтически эффективное количество средства для лечения акне и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации, причем каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация присутствуют в концентрации от приблизительно 0,001% до приблизительно 10% от массы композиции, и соответствующие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители для местного применения.

20

47. Композиция для местного применения по п. 46, в которой терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,01% до приблизительно 4% от массы композиции.

25

48. Композиция для местного применения по п. 46, в которой терапевтически эффективное количество каннабиноида, его аналогов, производных или их комбинации составляет от приблизительно 0,1% до приблизительно 3% от массы композиции.

30

49. Композиция для местного применения по любому из пп. 46-48, в которой каннабиноид, его аналоги, производные или их комбинация представляют собой одно или несколько из каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабидиола (CBD-1), метилового эфира каннабидиола (CBDM), каннабидиола-C4 (CBD-C4), каннабидивариновой кислоты

35

(CBDVA), каннабидиварина (CBDV) и каннабидиоркола (CBD-C1).

50. Способ лечения акне у субъекта, включающий:

а) получение композиции для местного применения по любому из пп. 46-49; и

5 б) местное нанесение терапевтически эффективного количества композиции для местного применения на кожу субъекта с подозрением на наличие дерматологического патологического состояния.

10 51. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество каннабиноида, причем фармацевтическая композиция представляет собой порошок, содержащий гостевую частицу, прикрепленную к частице-носителю.

52. Композиция по п. 51, в которой гостевая частица, частица-носитель или обе содержат по меньшей мере один каннабиноид.

15 53. Композиция по п. 51 или п. 52, в которой каннабиноид выбран из группы, состоящей из каннабиноида каннабигеролового типа, каннабихроменого типа, каннабидиолового типа, каннабинолового типа, каннабиельсоинового типа и изо-тетрагидроканнабинолового типа, каннабициклолового типа и каннабицитранового типа.

20 54. Композиция по любому из пп. 51-53, в которой частица-носитель, гостевая частица или обе частицы могут содержать средство, регулирующее растворимость, причем средство, регулирующее растворимость, включает анионогенное поверхностно-активное вещество, катионное поверхностно-активное вещество; неионогенное поверхностно-активное  
25 вещество, цвиттерийонное поверхностно-активное вещество, аминокислоту, сахар, водорастворимый полимер, разрыхлитель или их комбинацию.

30 55. Композиция по любому из пп. 51-54, в которой частица-носитель содержит лактозу, D-маннит, сорбит, эритрит, дигидрат  $\alpha$ -трегалозы, декстрозу, моногидрат глюкозы, мальтит, мальтозу, ксилит, гидроксипатит, безводную D-рафинозу, пентагидрат раффинозы, поверхностно-активное вещество, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA)), микрокристаллическую целлюлозу (МСС), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), аминокислоту, стеарат магния или циклодекстрины.

35



56. Способ лечения патологического состояния у субъекта, включающий:
- а) получение композиции по любому из пп. 51-55; и
  - б) введение терапевтически эффективного количества композиции в дыхательные пути индивидуума, у которого выявлено патологическое состояние;
- 5 причём патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из нарушения сна, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, психосоматического состояния, болевого синдрома, воспалительного состояния, астмы и диабета.
57. Способ по п. 56, в котором композицию вводят посредством инсуффляции.
- 10
58. Способ по п. 56 или п. 57, в котором композицию вводят в носовые пазухи и/или легкие.
59. Композиция, содержащая множество частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, причём 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.
- 15
60. Композиция по п. 59, в которой биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.
- 20
61. Композиция по п. 59, в которой биологически активное средство представляет собой каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропופол, гризеофульвин или любую их комбинацию.
- 25
- 30
62. Композиция по любому из пп. 59-61, в которой блок-сополимер представляет собой поллоксамер.
63. Композиция по любому из пп. 59-62, в которой массовое соотношение поллоксамера и биологически активного средства составляет от 2 до 15.
- 35

64. Композиция по любому из пп. 59-63, причем концентрация липида составляет от приблизительно 0,1 мол.% до приблизительно 10 мол.%.
- 5 65. Композиция по любому из пп. 59-64, причем стерол представляет собой фитостерол, или синтетический стерол, или холестерин, или аналог холестерина.
66. Композиция по любому из пп. 59-65, причем концентрация стерола составляет от приблизительно 5 мол.% до приблизительно 50 мол.% от общей липидной композиции.
- 10 67. Композиция по любому из пп. 59-66, причем массовое отношение стерола к липиду составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,50.
68. Способ предоставления биологически активного средства субъекту, включающий  
15 введение субъекту множества частиц липидно-полимерного композита, инкапсулирующих биологически активное средство, причем 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.
- 20 69. Способ по п. 68, в котором биологически активное средство представляет собой терапевтическое средство, нутрицевтическое средство или рекреационное средство.
70. Способ по п. 68, в котором биологически активное средство представляет собой  
25 каннабиноид или производное каннабиноида, терпен, флавоноид, антибиотик, антисептическое средство, противогрибковое средство, антибактериальное средство, анальгетик, нестероидное противовоспалительное средство, противопротозойное средство, стероид, противовирусное средство, липофильное лекарство, средство, направленное против VEGF, средство для лечения глаукомы, никотин или аналог никотина, циклоспорин А, такролимус, изотретиноин, пропифол, гризеофульвин или любую их комбинацию.
- 30 71. Способ по любому из пп. 68-70, в котором блок-сополимер представляет собой поллоксамер.
72. Способ получения множества частиц липидно-полимерного композита,  
35 инкапсулирующих биологически активное средство, причем частицы липидно-

5 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, способ, включающий гомогенизацию биологически активного средства с полимером с получением гомогенизированного раствора и введение липида и стерола в гомогенизированный раствор.

10 73. Композиция, содержащая терапевтически эффективное количество каннабиноида и мицеллярную воду.

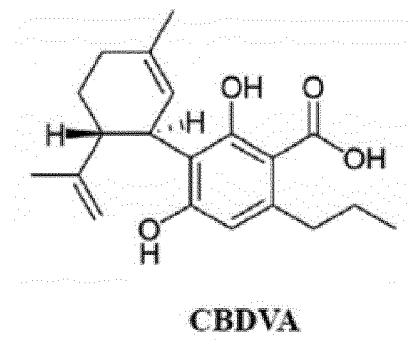
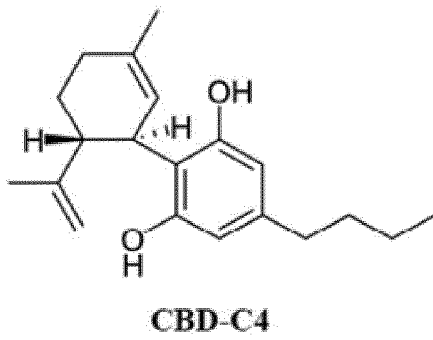
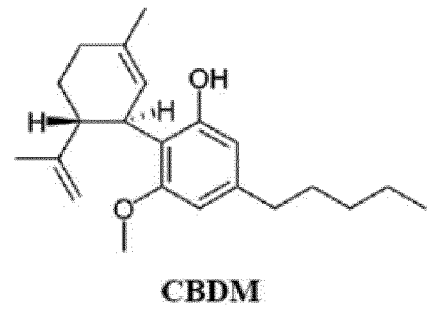
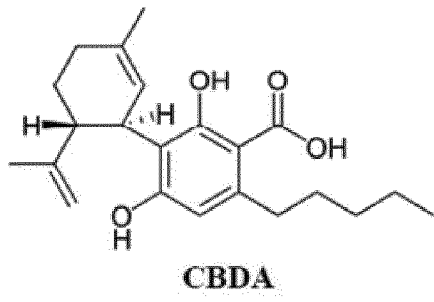
74. Способ лечения дерматологического патологического состояния у субъекта, включающий:

- 15 а) получение композиции по п. 73; и  
б) нанесение терапевтически эффективного количества композиции на кожу субъекта, у которого выявлено патологическое состояние; причём патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из акне, экземы, дерматита, псориаза, вульгарных угрей, сухости кожи, дерматомикоза стоп, крапивницы, импетиго, немеланомного рака, зудящего дерматоза, розовых угрей, старения кожи или перхоти.

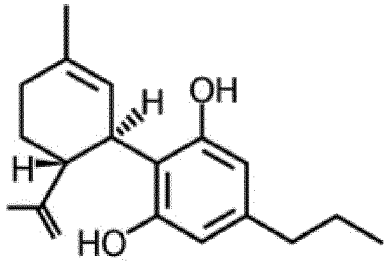
20 75. Способ лечения офтальмологического патологического состояния у субъекта, включающий:

- 25 а) получение композиции по п. 73; и  
б) введение терапевтически эффективного количества композиции в глаз субъекта, у которого выявлено патологическое состояние; причём патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из сухости глаза, блефарита, мейбомия, кератита, бактериального кератита, протозойного кератита, грибкового кератита, вирусного кератита, конъюнктивита, бактериального конъюнктивита, вирусного конъюнктивита, эписклерита, склерита, эрозии роговицы, воспаления глаза, повреждения глаза после операции на глазах, блефароконъюнктивита, розацеа глаз, глаукомы и непереносимости контактных линз.
- 30

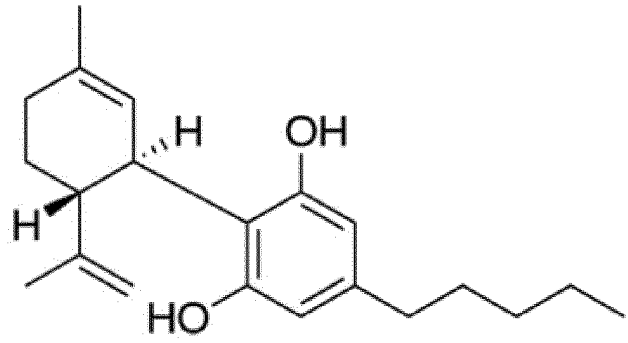




Фиг. 2А

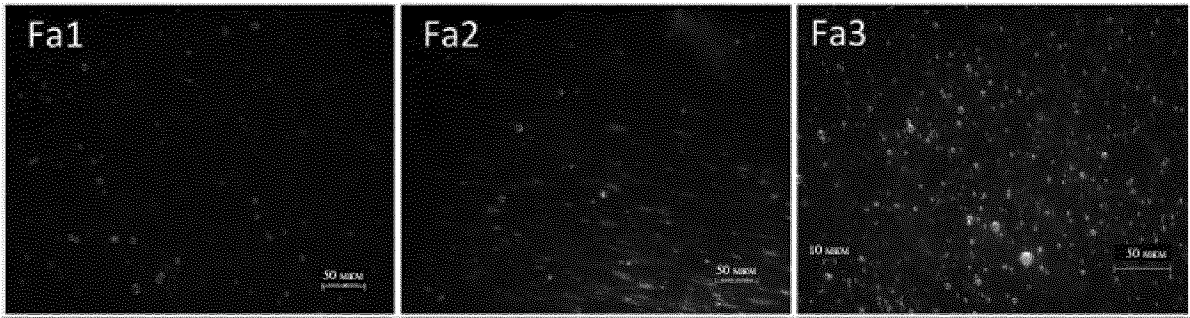


CBDV

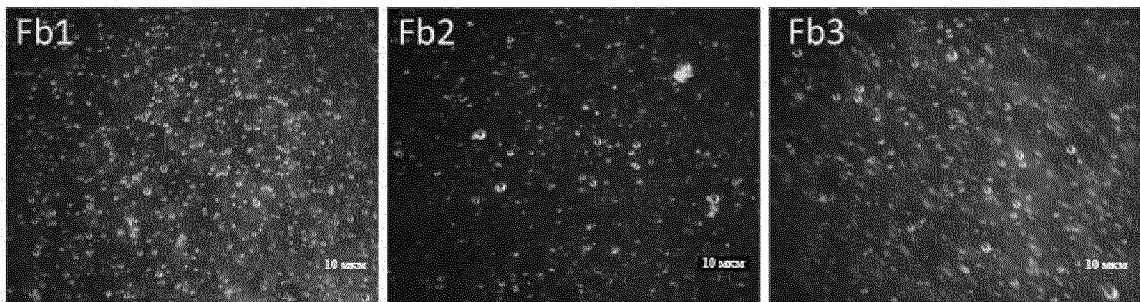


CBD-Cl

Фиг. 2В



**Фиг. 3**



**Фиг. 4**

		Эффективный диаметр		Полидисперсность	
		Средне	S.D.	Среднее	S.D.
0,02%	Fc1	169,50	51,39	4,93	4,30
	Fc2	122,75	10,41	0,07	0,07
	CBD	125,22	6,91	0,24	0,15
0,25%	Fc3	141,27	37,80	0,56	0,36
	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
	CBD				

Фиг. 5



---

	<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. 6**



Концентрация F127:

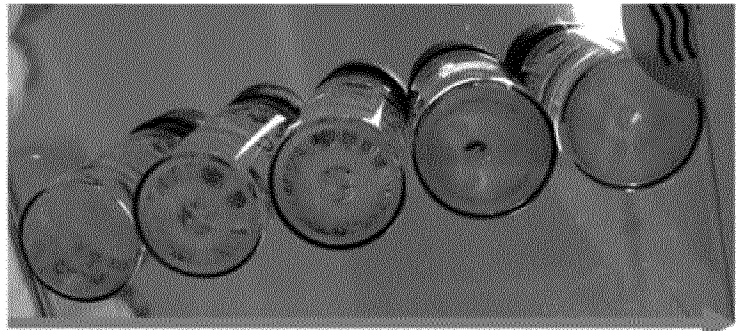
1% 2% 3% 4% 5% 10%

Концентрация CBD:

0,5%

**Фиг. 7**

Количество осадка меньше при более высоких используемых концентрациях F127



Концентрация F127:

10%

5%

4%

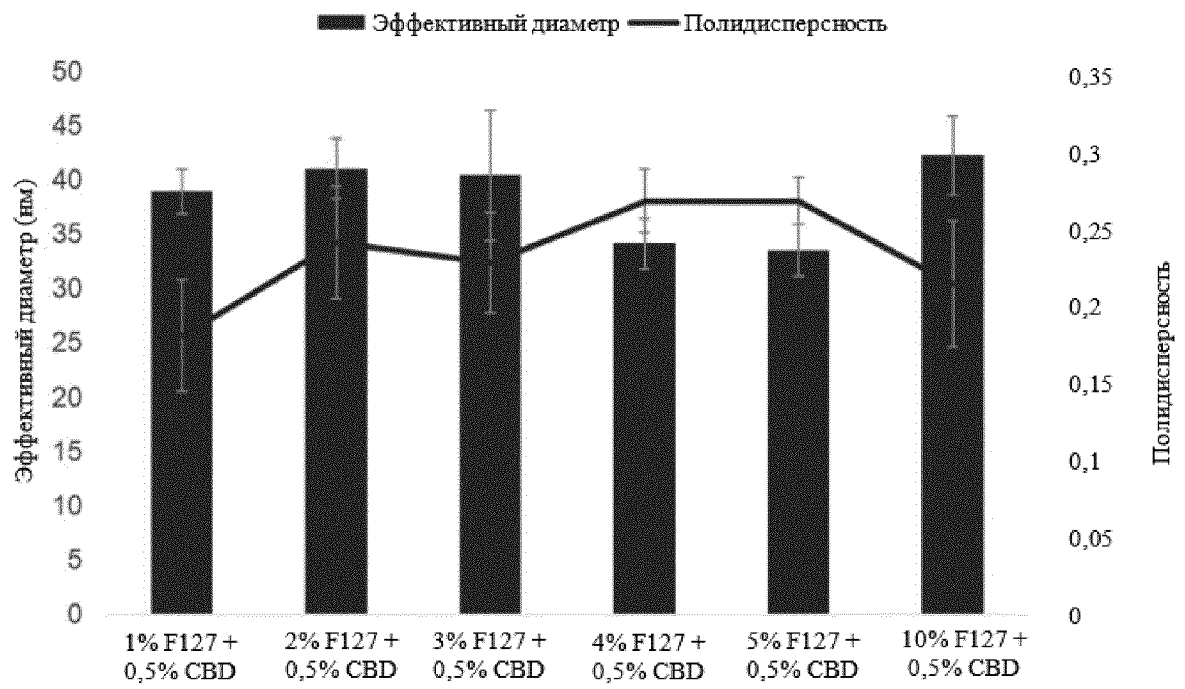
2%

1%

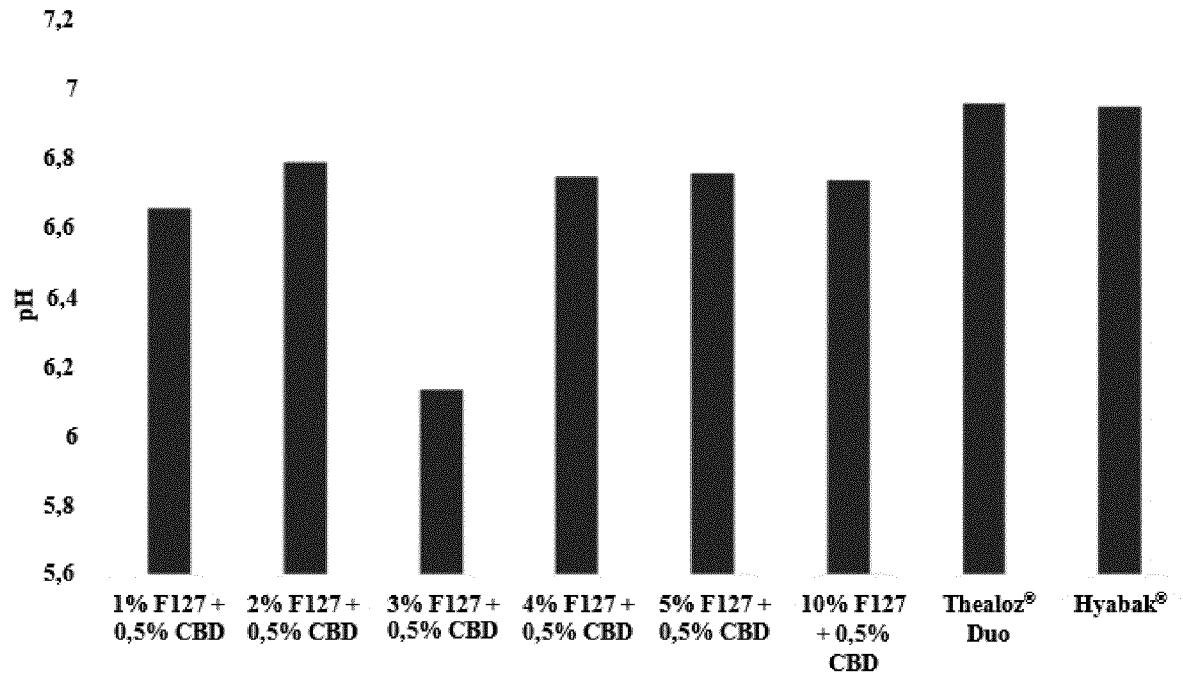
Концентрация CBD:

0,5%

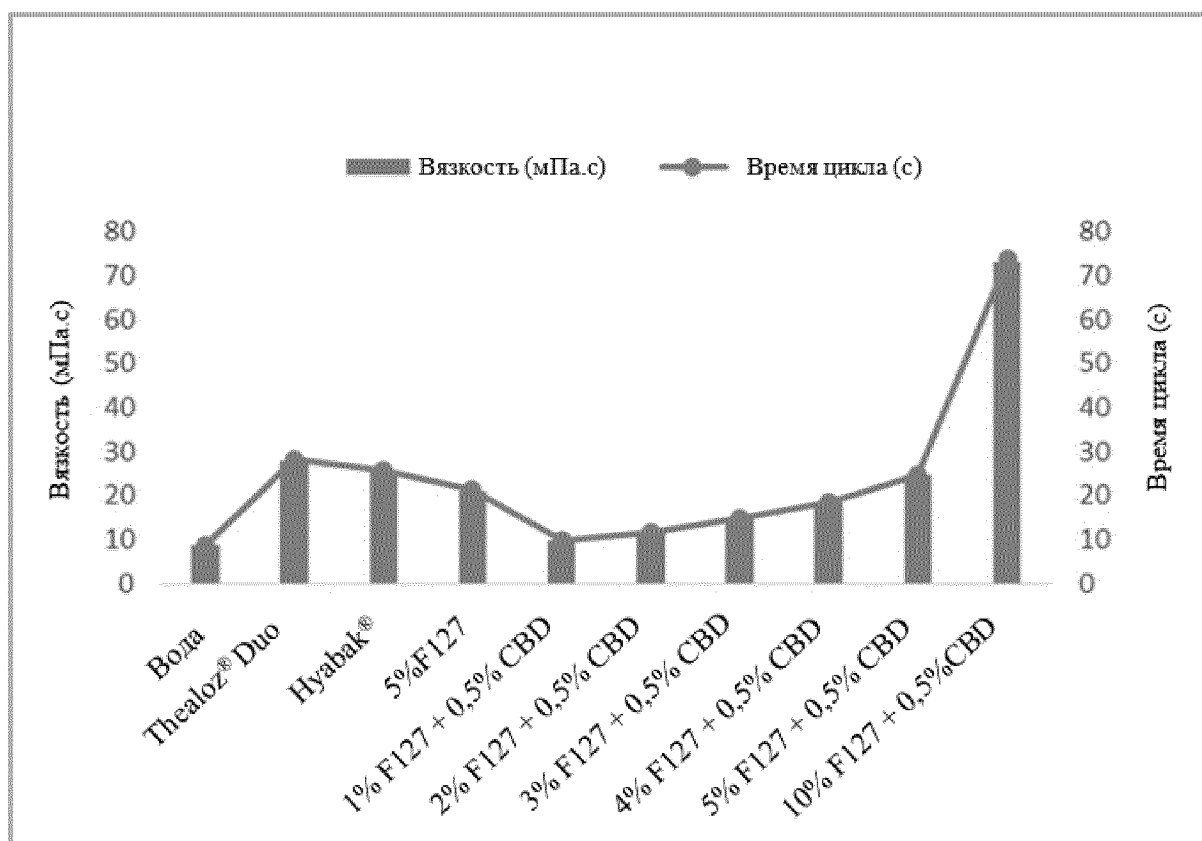
**Фиг. 8**



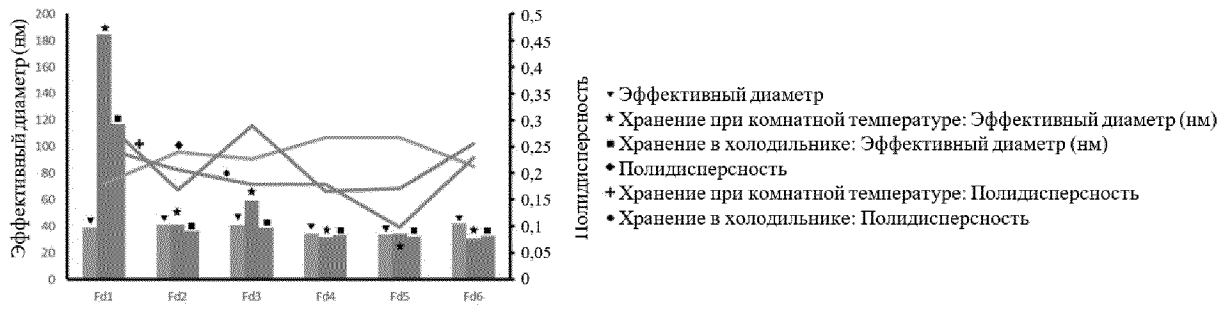
Фиг. 9



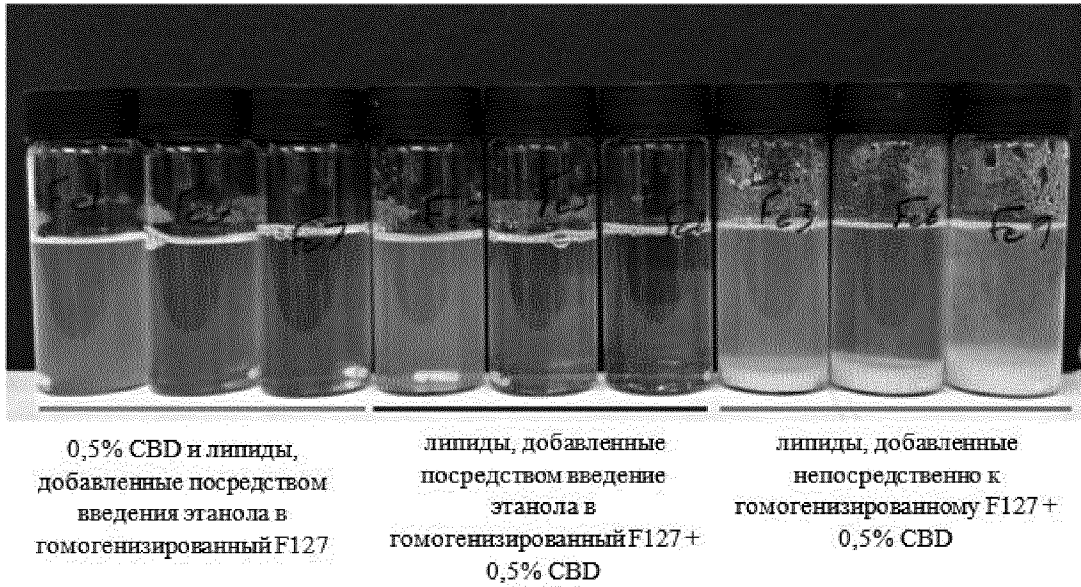
Фиг. 10



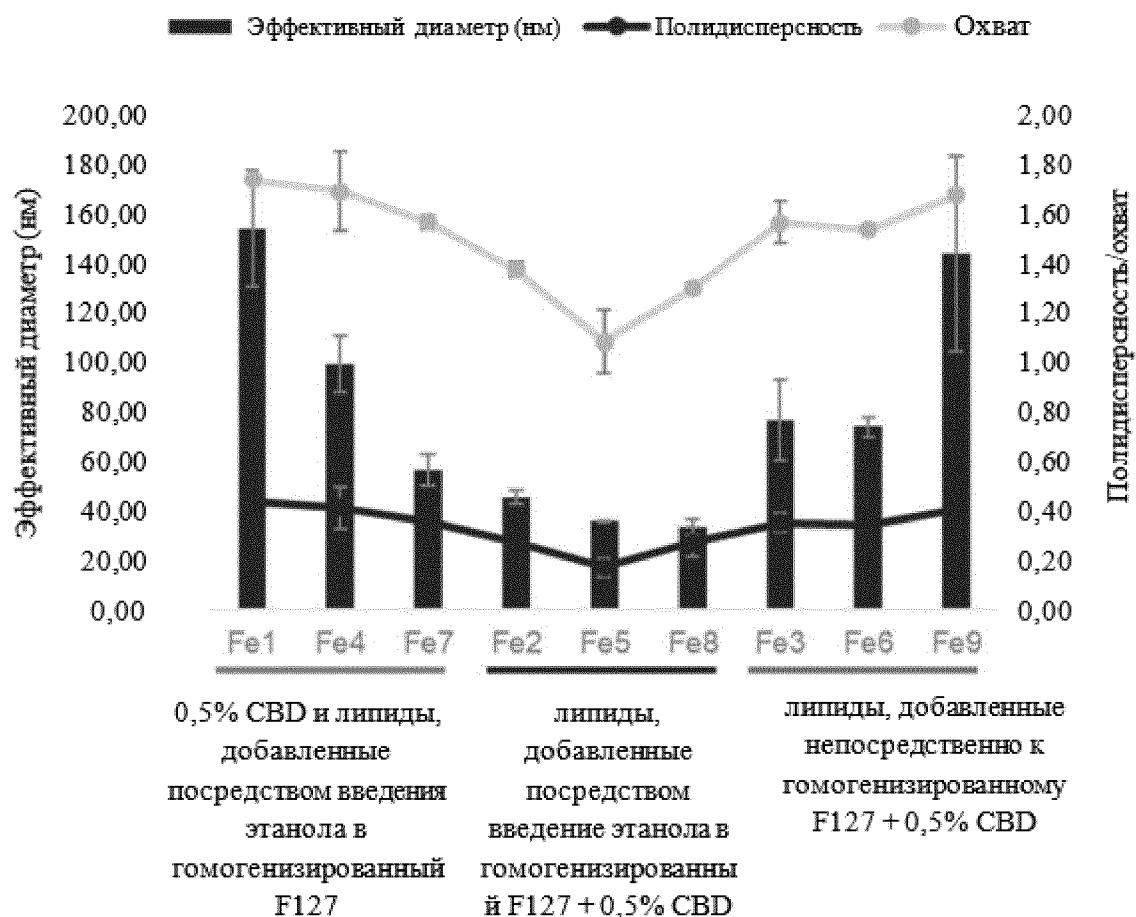
Фиг. 11



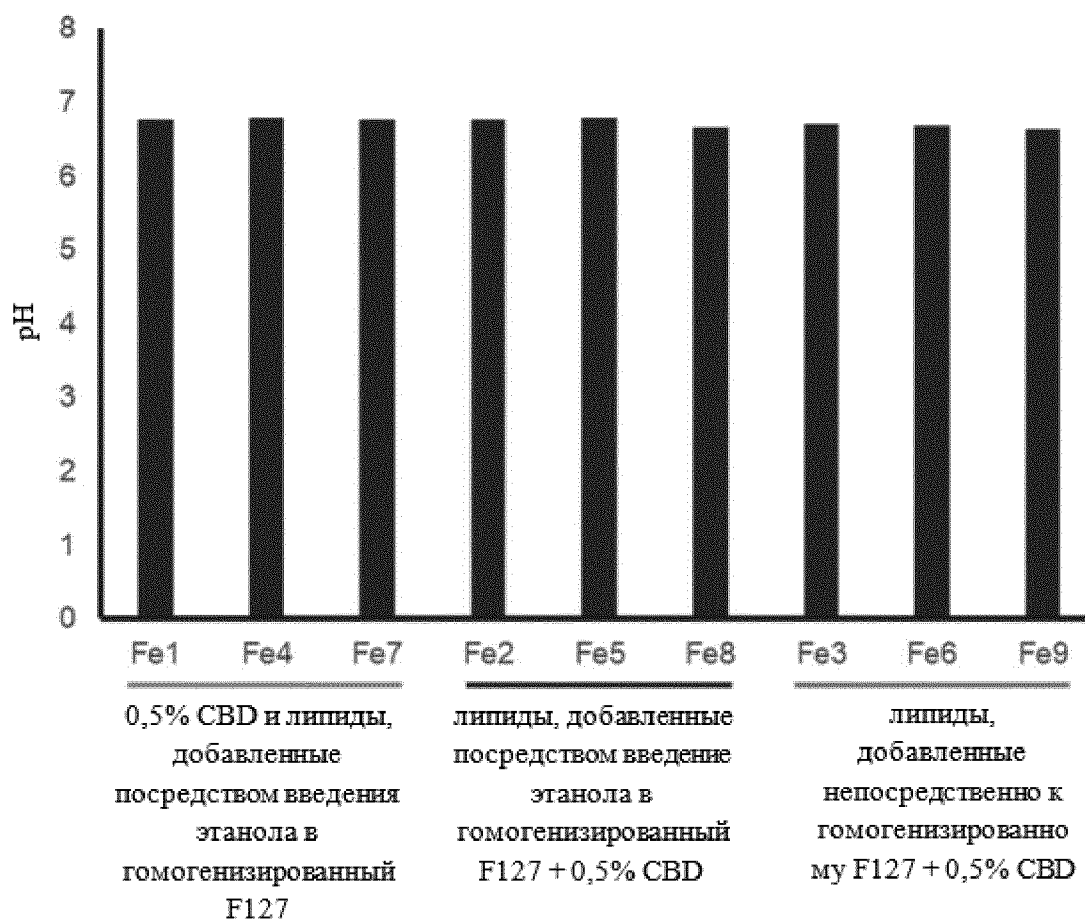
Фиг. 12

**Фиг. 13**





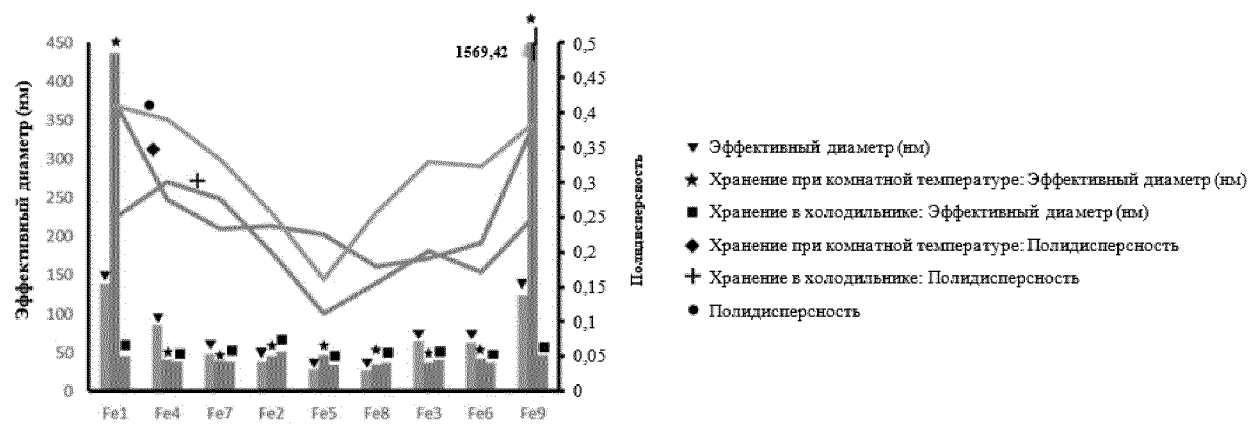
Фиг. 14



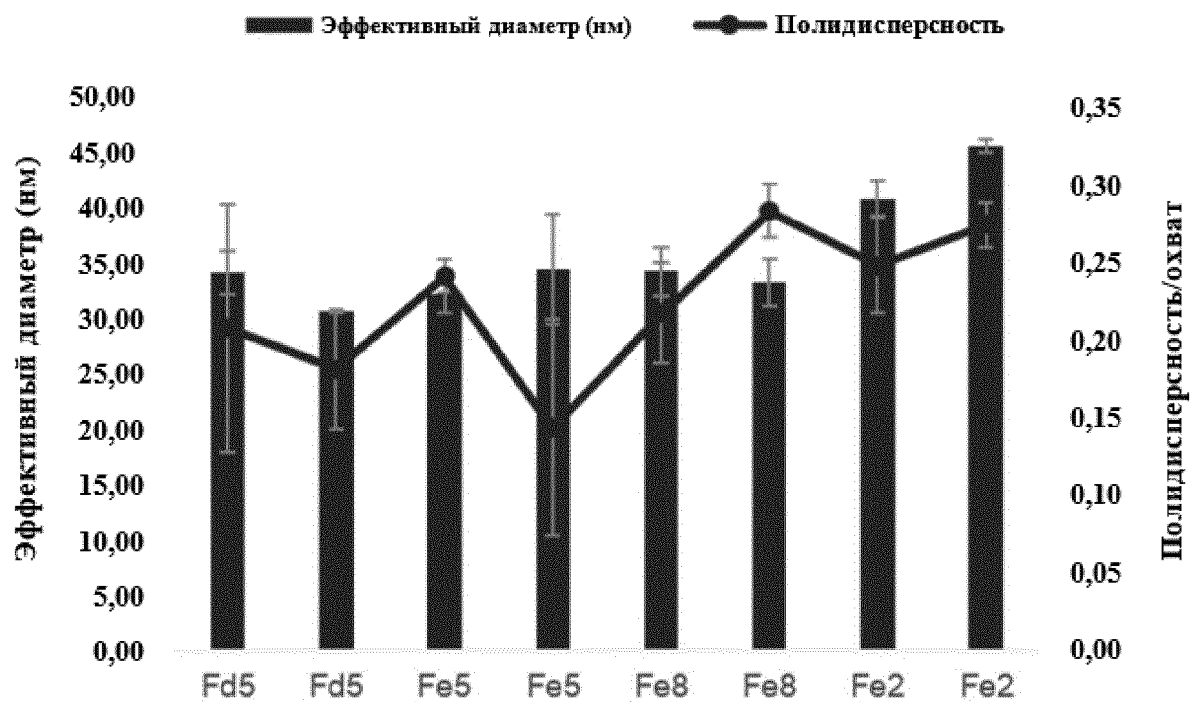
Фиг. 15

	<b>Состав</b>	<b>Точка заморзания</b>	<b>mOsm</b>
	Солевой 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% CBD и липиды, добавленные посредством введения этанола в гомогенизированный F127	Fe1	-0,5	342,23
	Fe4	-0,5	342,23
	Fe7	-0,7	461,06
	Fe2	-0,6	401,65
липиды, добавленные посредством введения этанола в гомогенизированный F127 +0,5% CBD	Fe5	-0,5	342,23
	Fe8	-0,7	461,06
	Fe3	Na	Na
	Fe6	Na	Na
липиды, добавленные непосредственно в гомогенизированный F127 +0,5% CBD	Fe9	Na	Na
	Hyabak®0,15%	-0,6	401,65
	Thealoz®Duo New	-0,4	282,82
	Thealoz®Duo	-0,7	461,06

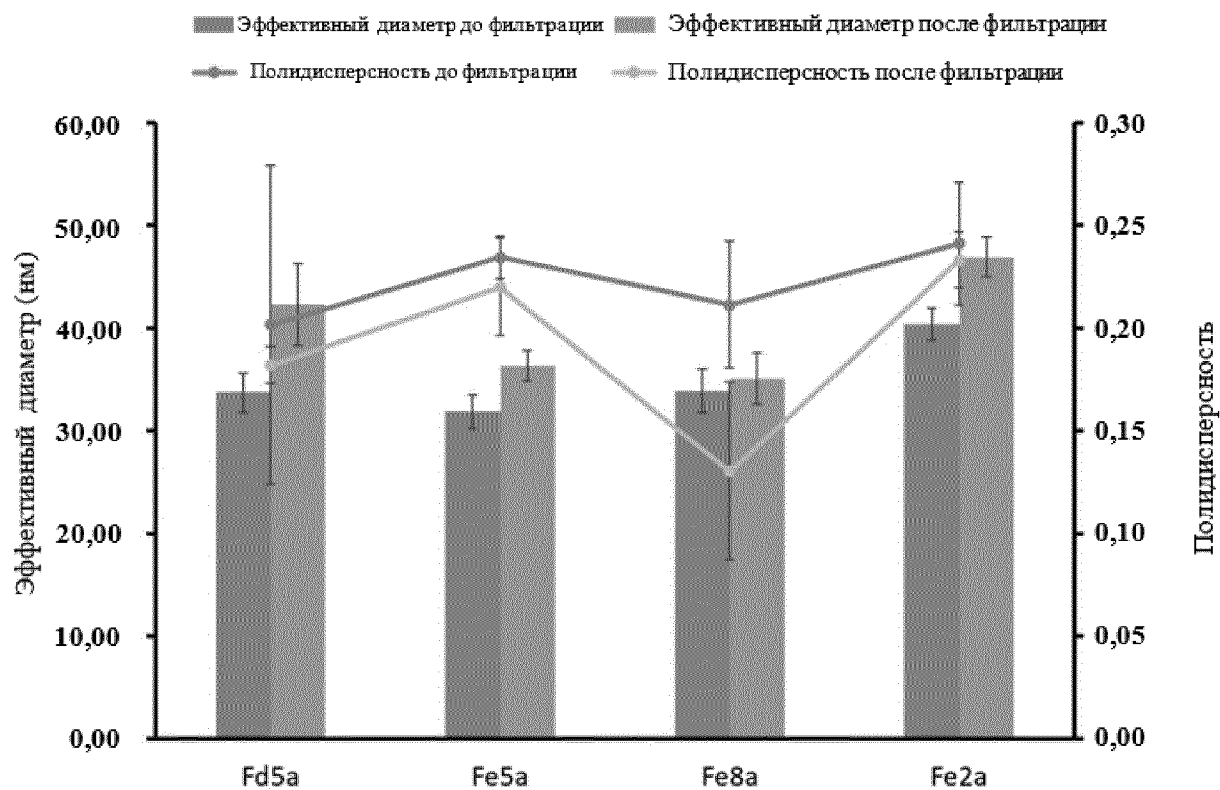
Фиг. 16



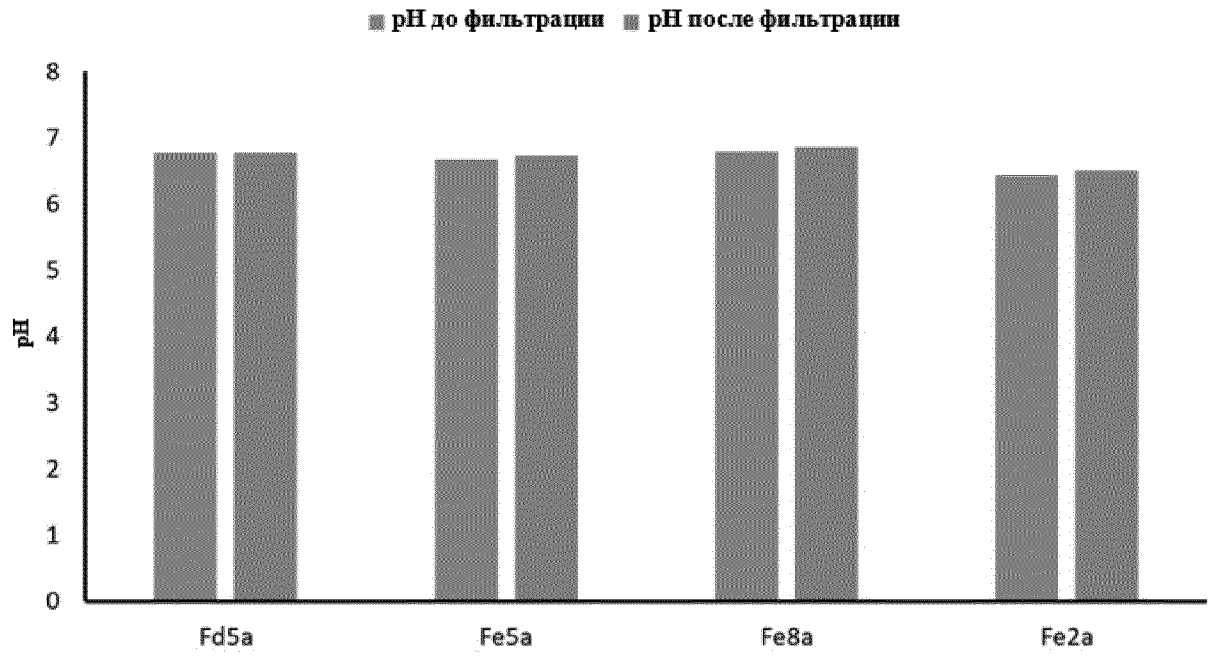
Фиг. 17



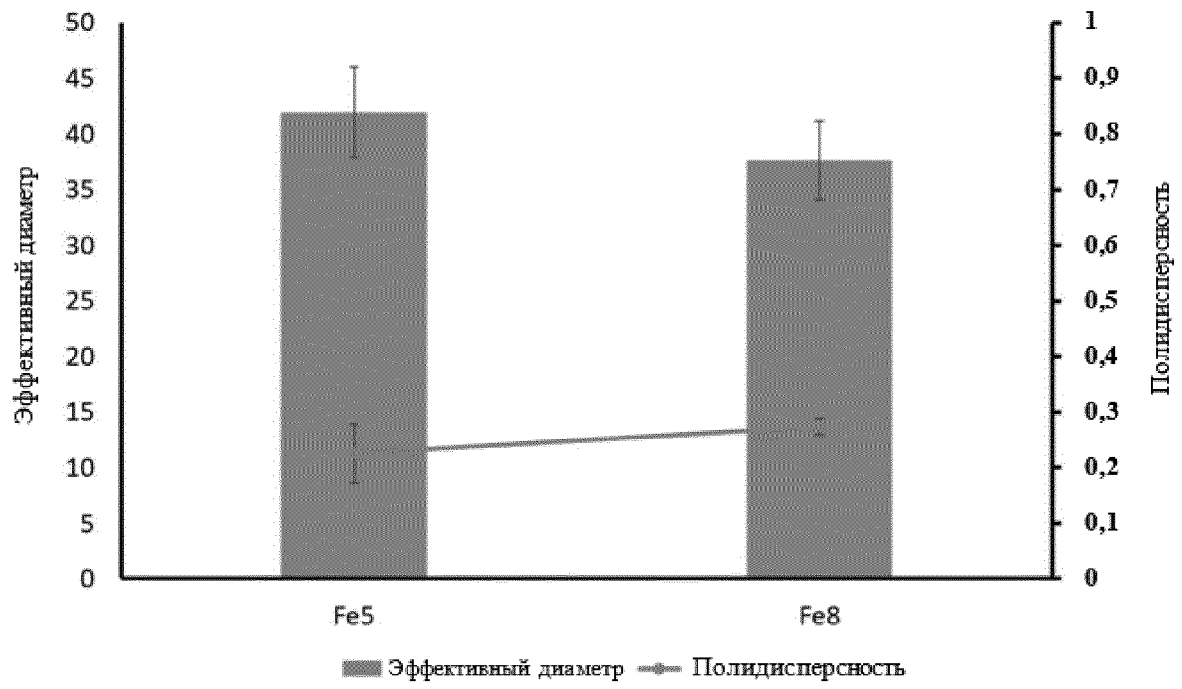
Фиг. 18



Фиг. 19

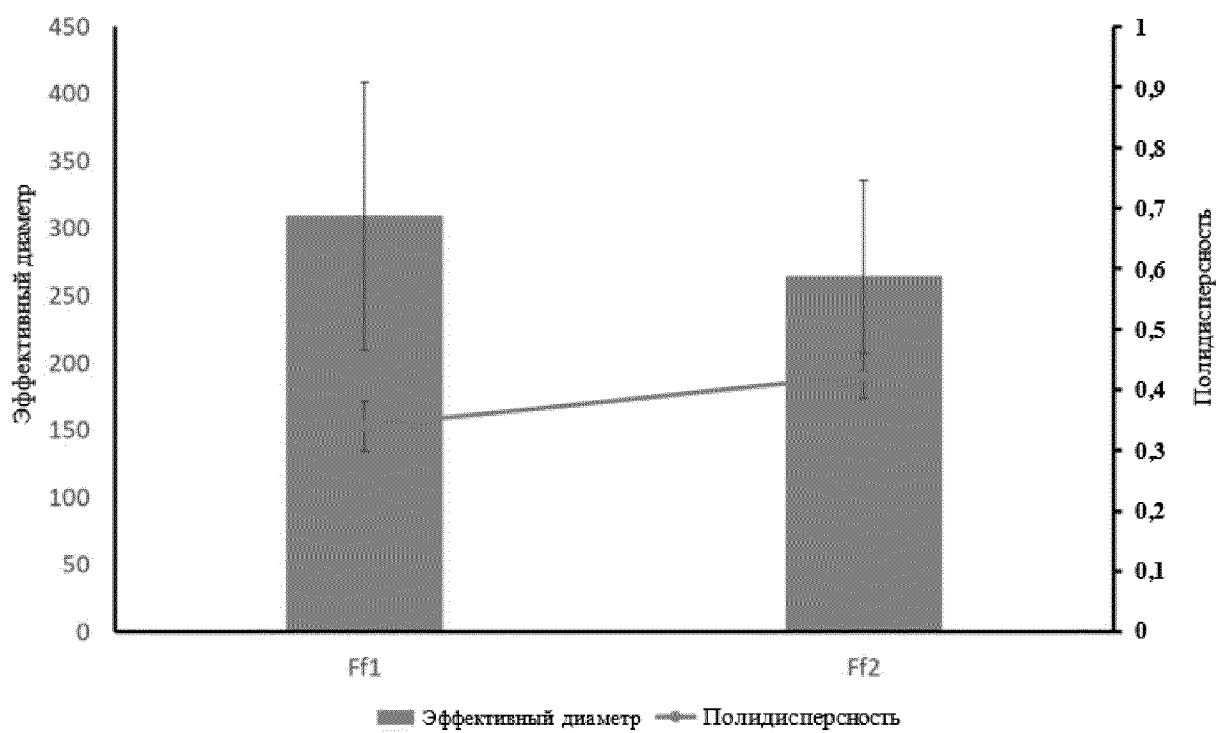


Фиг. 20



Фиг. 21





Фиг. 22

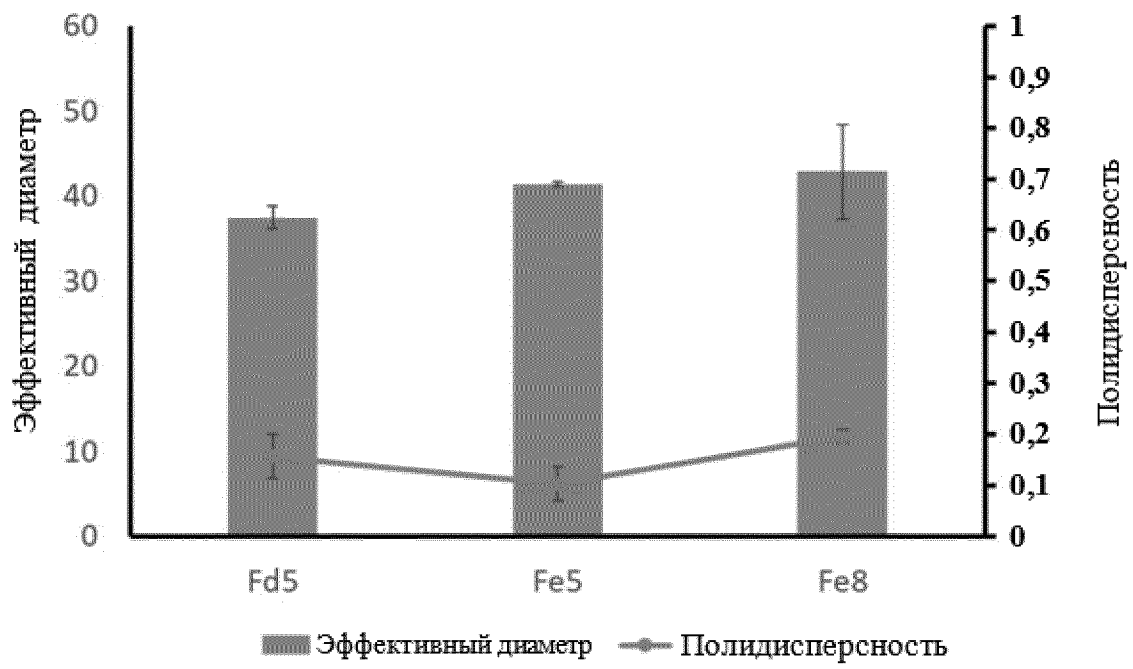


**Fd5:** 5% F127 + 0,5% CBD

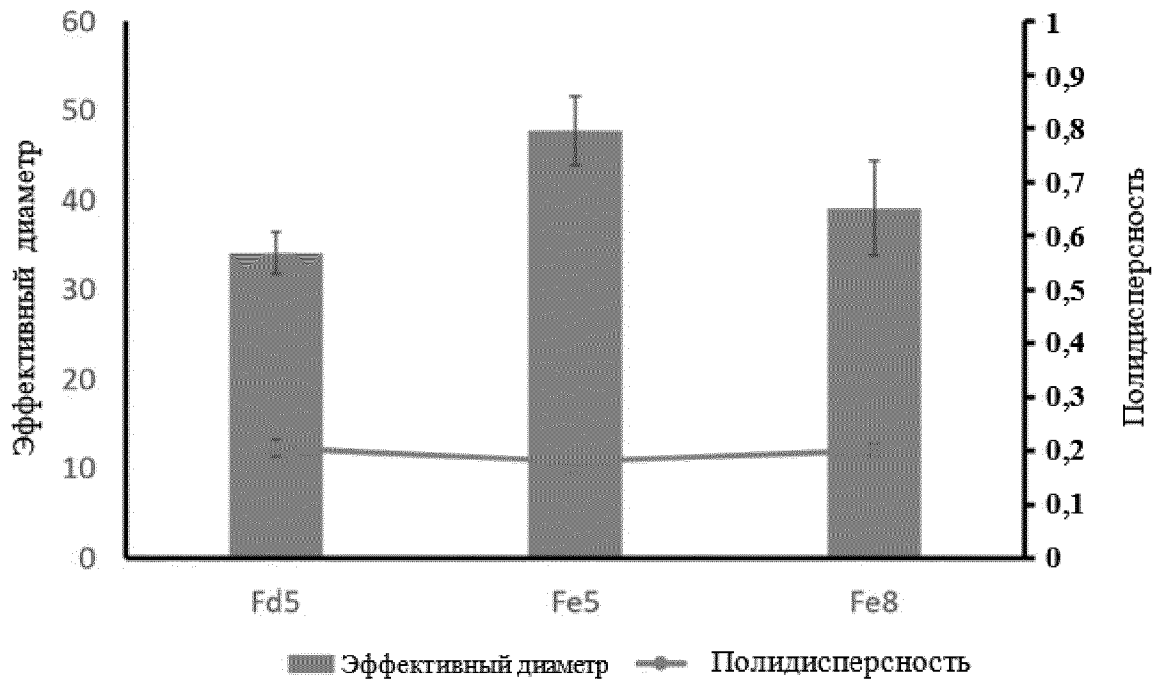
**Fe5:** Гомогенизированный 3% F127 + 0,5% CBD, липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С

**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

**Фиг. 23**



Фиг. 24



Фиг. 25

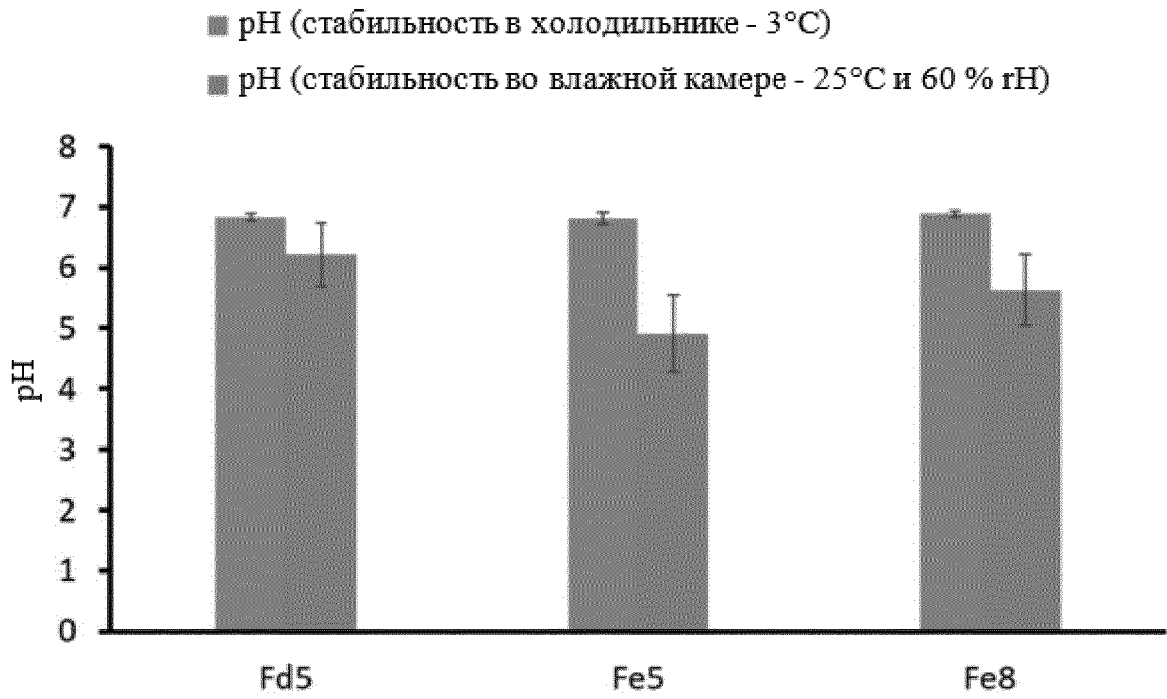


**Fd5:** 5% F127 + 0,5% CBD

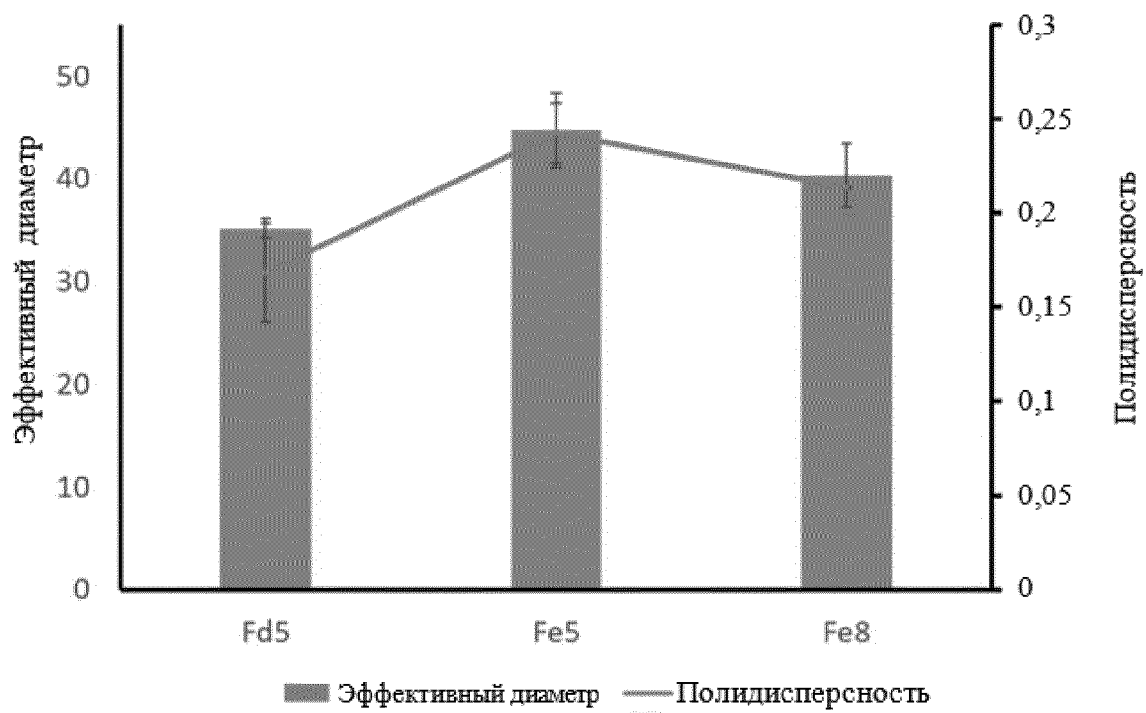
**Fe5:** Гомогенизированный 3% F127 + 0,5% CBD, липиды (2 мг/мл DSPC и 0,73 мг/мл холестерина), добавленные посредством введения этанола при 60 °С

**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

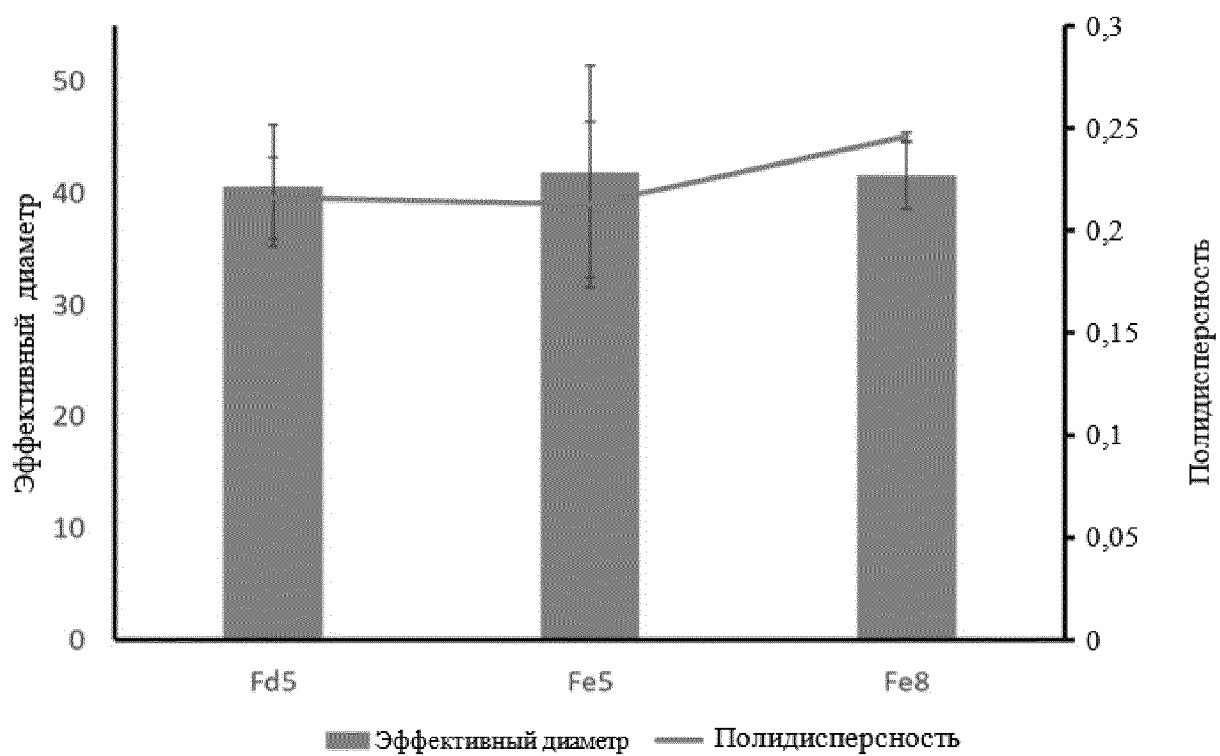
**Фиг. 26**



Фиг. 27

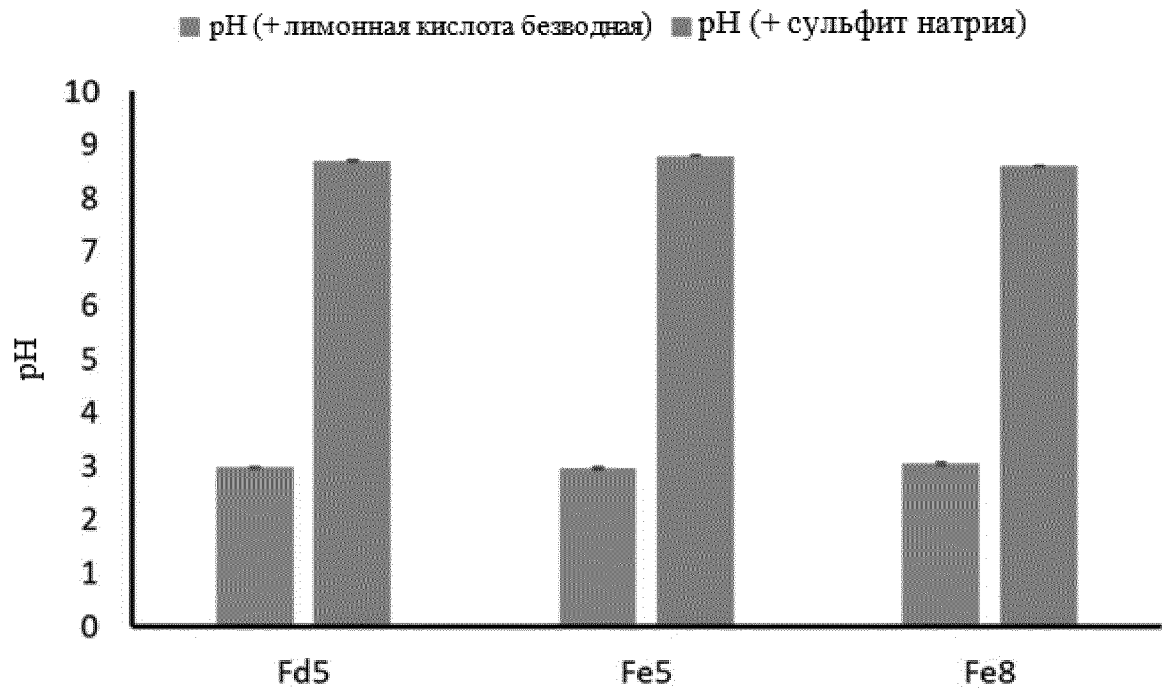


ФИГ. 28

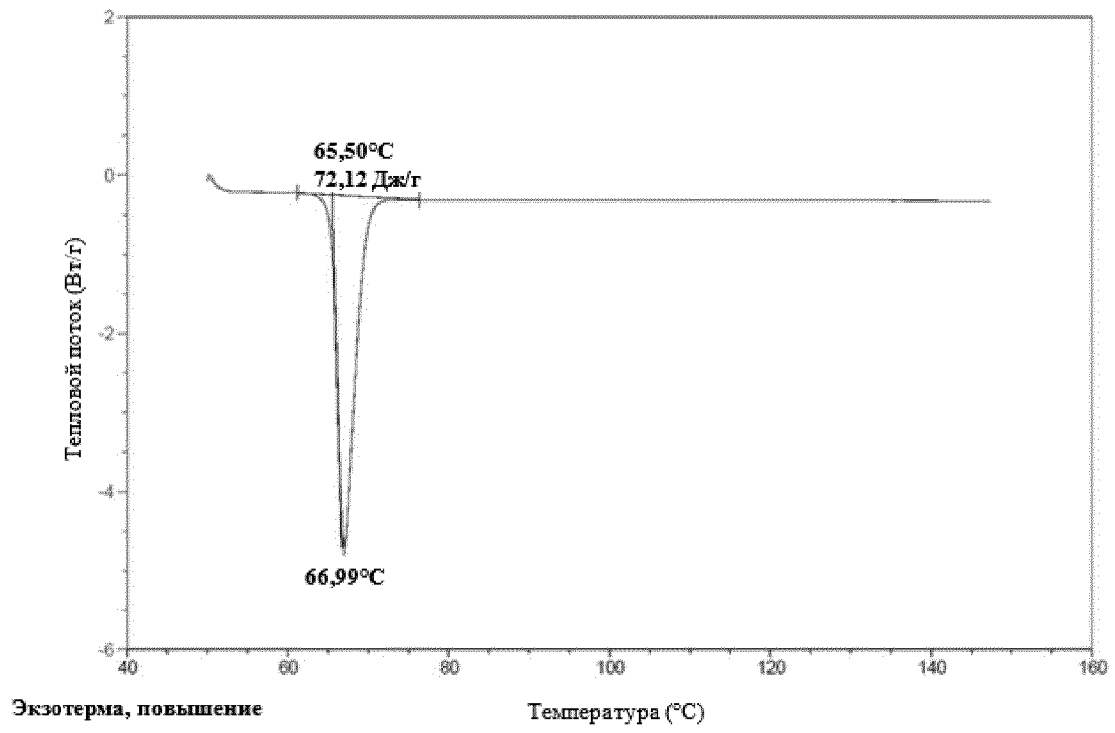


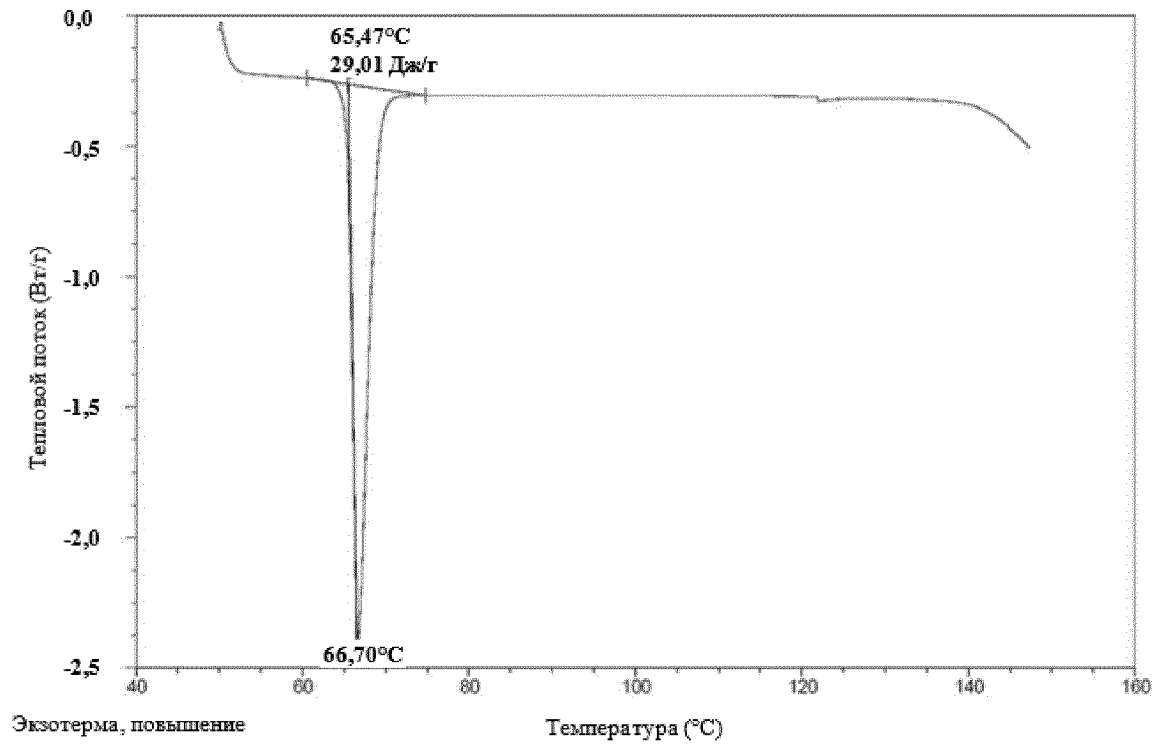
Фиг. 29





Фиг. 30

**Только CBD****Фиг. 31**

**CBD + антиоксидант****Фиг. 32**