



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45213 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОГО ТЕРБІНАФІНУ

1

(21) u200906155

(22) 15.06.2009

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) МАВРОВ ІВАН ІВАНОВИЧ, ІВАНОВА НІНА
МИКОЛАЇВНА, ВАСИЛЬЧЕНКО ВАЛЕРІЙ МИКО-
ЛАЙОВИЧ, ЧАСТІЙ ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ДЕРМА-
ТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб одержання ліпосомального тербінафі-
ну на основі ліпідів, який **відрізняється** тим, що
суміш тербінафіну і негативно заряджених поляр-

2

них природних ліпідів випарюють в органічних роз-
чинах у співвідношенні 1:10-1:20 до одержання
ліпідної плівки, суспендують у забуференому фізі-
ологічному розчині з рН 7,4 до одержання ліпосо-
мальної дисперсії з концентрацією ліпідів 1-2%,
озвучують на диспергаторі або продавлюють на
екструдері при охолодженні до 2-4°C до досягнен-
ня розміру ліпосом 200нм з наступним очищенням
включеного в ліпосоми тербінафіну від того, що не
був включений, на хроматографічній колонці із
сефарозою 4В.

Корисна модель відноситься до області біоло-
гії і медицини, зокрема стосується способу одер-
жання ліпосомальної форми антигрибкового пре-
парату тербінофіну (група алламінів) для
лікування грибкових захворювань.

Необхідність пошуку нових ліпосомальних
форм антигрибкових препаратів обумовлена по-
стійним зростанням поширеності грибкових інфек-
цій, недостатньою ефективністю і токсичністю іс-
нуючих препаратів, таких як тербінафін,
кетоназол та ін., зростанням резистентності до
них мікроорганізмів. Тривале застосування висо-
ких терапевтичних доз антимікотиків впливає на
організм через токсичність застосовуваних рече-
вин. Великі дози і тривалість застосування приво-
дять до побічних дій з боку органів системи трав-
лення: диспепсії, нудоти, втрати апетиту, болю в
животі, діареї. Відомо, що ліпосомальні форми
лікарських засобів дозволяють запобігти вищепе-
рахованим негативним ефектам.

Відомий спосіб одержання ліпосомального те-
рбінафіну на основі синтетичних ліпідів зі співвід-
ношенням ліпідів: тербінафін 15:1 - 200:1 та конче-
нтрацією ліпідів у ліпосомах від 1мг/мл до
200мг/мл (Пат. №6623753, US, МПК А61К9/127;
А61К31/135. /NOVARTIS AG [CH], Bodmer David
[CH]; Kissel Thomas [DE]; Richter Friedrich [CH];
Tiemessen Harry [CH]. - 3. №19970881216, Заявл.

24.06.1997; Опубл. 23.09.2003. Allylamine-
containing liposomes).

Даний спосіб одержання ліпосомальної форми
лікарського засобу є найбільш близьким до того,
що заявляється, за технічною суттю та результа-
том, який може бути досягнутим, тому його обрано
за прототип.

Недоліками препарату є: дорожня синтетич-
них ліпідів і висока концентрація ліпідів у препара-
ті, що утрудняє одержання і створення лікарського
препарату.

В основу корисної моделі покладено задачу
спрошення одержання ліпосомальної форми те-
рбінафіну.

Задачу, яку покладено в основу корисної мо-
делі, вирішують тим, що у відомому способі одер-
жання ліпосомального тербінафіну на основі ліпі-
дів, згідно з корисною моделлю, суміш тербінафіну
і негативно заряджених полярних природних ліпі-
дів випарюють в органічних розчинах у співвідно-
шенні 1:10-1:20 до одержання ліпідної плівки, су-
спендують у забуференому фізіологічному розчині
з рН 7,4 до одержання ліпосомальної дисперсії з
концентрацією ліпідів 1-2%, озвучують на диспер-
гаторі або продавлюють на екструдері при охоло-
дженні до 2-4°C до досягнення розміру ліпосом
200нм з наступним очищенням включеного в ліпо-
соми тербінафіну від того, що не був включений на
хроматографічній колонці із сефарозою 4В.

(13) U
45213
(11)
UA
(19)

Технічний ефект способу одержання ліпосомального тербінафіну, отриманого на основі природних ліпідів (суміші негативно заряджених полярних ліпідів) полягає в одержанні 70-95% включення тербінафіну в ліпосоми і зменшенні мінімальної концентрації ліпосомального тербінафіну в 2-4 рази в порівнянні з інтактним тербінафіном, що дозволяє також зменшити токсичність, реакції гіперчутливості на тербінафін у виді зменшення його терапевтичної дози.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Субстанцію тербінафіну гідрохлориду розчиняють в органічних розчинниках. Змішують з ліпідами в співвідношенні 1:10 - 1:20. Отриману суміш випарюють на вакуумному ротаційному випарнику з наступним суспендуванням у забуференому фізіологічному розчині з рН 7,4 для одержання ліпосомальної дисперсії з концентрацією ліпідів 1-2%. Озвучують на диспергаторі або продавлюють на екструдері при охолодженні до 2-4°C до досягнення розміру ліпосом 200нм. Очищення тербінафіну, який був включений у мембрану ліпосом, від того, що не був включений, здійснюють хроматографією на колонці із сефарозою 4В. Вихід ліпосом визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 450нм. Відсоток включення тербінафіну в ліпосоми визначають при довжині хвилі 284нм. Відсоток включення тербінафіну в ліпосоми склав 70-95%. Визначення мінімальної концентрації антимікотика здійснюють методом дифузії в агар (варіант циліндрів). Він базується на утворенні зон затримки росту мікроорганізму навколо лунок, у які внесені різні дози антимікотика. Діаметр цих зон у визначених діапазонах концентрацій препарату пропорційний його концентрації. На підставі чого будують калібровану криву залежності діаметра зони затримки росту гриба від концентрації антимікотика. Відповідно до двошарового методу чашки Петрі заливвають щільним середовищем Сабуро. Облік результатів проводять після закінчення терміну інкубації за діаметрами зон затримки росту, заміряючи з точністю до 1мм на моноскопі при довжині хвилі 450нм. Мінімальна концентрація ліпосомального тербінафіну в 2-4 рази менше мінімальної концентрації водного розчину тербінафіну.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. 5мг субстанції тербінафіну гідрохлориду розчиняють в 1мл спирту. Змішують з 50мг суміші негативно заряджених полярних ліпідів, в співвідношенні 1:10. Випарюють отриману суміш на вакуумному ротаційному випарнику (Vakuum- Rotation, Німеччина). Суспендують у 5мл забуференого фізіологічного розчину з рН 7,4 для одержання ліпосомальної дисперсії з концентрацією ліпідів 1%. Озвучують на диспергаторі УЗДН-А (Росія) при охолодженні до 2-4°C до досягнення розміру ліпосом 200нм. Очищення тербінафіну, який був включений, від того, що не був включений, здійснюють хроматографією на колонці із сефарозою 4 В. Вихід ліпосом визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 450нм. Екстрагують тербінафін із фракцій, що містять ліпосомальний тербінафін сумішшю хлороформ-спирт (3:2) і визначають % включення тербінафіну

в ліпосоми при довжині хвилі 284нм. Відсоток включення тербінафіну в ліпосоми склав 70%. Визначення мінімальної концентрації антимікотика очищених хроматографічних ліпосомальних фракцій здійснюють методом дифузії в агар (варіант циліндрів), контролем є водний розчин тербінафіну. Облік результатів проводять після закінчення терміну інкубації за діаметрами зон затримки росту, заміряють з точністю до 1мм на моноскопі при довжині хвилі 450нм. Мінімальна концентрація ліпосомального тербінафіну склала 4мг/мл, в 2 рази менше мінімальної концентрації водного розчину тербінафіну.

Приклад 2. 5мг субстанції тербінафіну гідрохлориду розчиняють в 1мл спирту. Змішують з 100мг суміші негативно заряджених полярних ліпідів, в співвідношенні 1:20. Випарюють отриману суміш на вакуумному ротаційному випарнику (Vakuum- Rotation, Німеччина). Суспендують у 10мл забуференого фізіологічного розчину з рН 7,4 для одержання ліпосомальної дисперсії з концентрацією ліпідів 1%. Озвучують на диспергаторі УЗДН-А (Росія) при охолодженні до 2-4°C до досягнення розміру ліпосом 200нм. Очищення тербінафіну, який був включений, від того, що не був включений, здійснюють хроматографією на колонці із сефарозою 4В. Вихід ліпосом визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 450нм. Екстрагують тербінафін із фракцій, що містять ліпосомальний тербінафін сумішшю хлороформ-спирт (3:2) і визначають % включення тербінафіну в ліпосоми при довжині хвилі 284нм. Відсоток включення тербінафіну в ліпосоми склав 80%. Визначення мінімальної концентрації антимікотика очищених хроматографічних ліпосомальних фракцій здійснюють методом дифузії в агар (варіант циліндрів), контролем є водний розчин тербінафіну. Облік результатів проводять після закінчення терміну інкубації за діаметрами зон затримки росту, заміряють з точністю до 1мм на моноскопі при довжині хвилі 450нм. Мінімальна концентрація ліпосомального тербінафіну склала 2,6мг/мл, в 4 рази менше мінімальної концентрації водного розчину тербінафіну.

Приклад 3. 5мг субстанції тербінафіну гідрохлориду розчиняють в 1мл спирту. Змішують з 100мг суміші негативно заряджених полярних ліпідів, в співвідношенні 1:20. Випарюють отриману суміш на вакуумному ротаційному випарнику (Vakuum- Rotation, Німеччина). Суспендують у 5мл забуференого фізіологічного розчину з рН 7,4 для одержання ліпосомальної дисперсії з концентрацією ліпідів 2%. Озвучують на диспергаторі УЗДН-А (Росія) при охолодженні до 2-4°C до досягнення розміру ліпосом 200нм. Очищення тербінафіну, який був включений, від того, що не був включений, здійснюють хроматографією на колонці із сефарозою 4 В. Вихід ліпосом визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 450нм. Екстрагують тербінафін із фракцій, що містять ліпосомальний тербінафін сумішшю хлороформ-спирт (3:2) і визначають % включення тербінафіну в ліпосоми при довжині хвилі 284нм. Відсоток включення тербінафіну в ліпосоми склав 95%. Визначення мінімальної концентрації антимікотика

очищених хроматографічних ліпосомальних фракцій здійснюють методом дифузії в агар (варіант циліндрів), контролем є водний розчин тербінафіну. Облік результатів проводять після закінчення терміну інкубації за діаметрами зон затримки

росту, заміряють з точністю до 1мм на моноскопі при довжині хвилі 450нм. Мінімальна концентрація ліпосомального тербінафіну склала 2мг/мл, в 3 рази менше мінімальної концентрації водного розчину тербінафіну.