



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97742** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)

A61K 9/00

A61K 31/685 (2006.01)

A61K 31/525 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2010 13341**
(22) Дата подання заявки: **10.11.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.03.2012**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.06.2011, Бюл.№ 11**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.03.2012, Бюл.№ 5**

- (72) Винахідник(и):
Жебровська Філя Іванівна (UA),
Борщевський Геннадій Ілліч (UA),
Борщевська Марина Іллінічна (UA),
Костюк Григорій Вікторович (UA)
(73) Власник(и):
Жебровська Філя Іванівна,
вул. Старицького, 6, м. Київ, 04078 (UA),
Борщевський Геннадій Ілліч,
вул. Маршала Жукова, 45-в, кв. 132, м. Київ,
02166 (UA),
Борщевська Марина Іллінічна,
вул. Маршала Жукова, 45-в, кв. 132, м. Київ,
02166 (UA),
Костюк Григорій Вікторович,
вул. Старицького, 6, м. Київ, 04078 (UA)
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US A1 2005/0143347 30.06.2005
US A1 2009/0221528 03.09.2009
UA A 28868 16.10.2000

(54) ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ ФОСФАТИДИЛХОЛІНУ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується в'язких ін'єкційних препаратів фосфатидилхоліну та способів їх одержання, які можуть застосовуватися для зниження або видалення локалізованих жирових тканин, а також для ін'єкцій в жирове тіло і/або імплантації із застосуванням таких препаратів з метою нехірургічного видалення локалізованих жирових відкладень.

UA 97742 C2

Винахід стосується в'язких ін'єкційних препаратів фосфатидилхоліну та способів їх одержання, які можуть застосовуватися для зниження або видалення локалізованих жирових тканин, а також для ін'єкцій в жирове тіло і/або імплантації із застосуванням таких препаратів з метою нехірургічного видалення локалізованих жирових відкладень.

Відомий внутрішньовенний розчин Ліпостабіл® (Lipostabil®) (що містить 93 % 3sn-фосфатидилхоліну) є розчином для ін'єкцій, котрий був розроблений для лікування ліпідних атером, гіперхолестеринемії, жирової емболії і бляшок на стінках артерій. Препарат продається під назвою Ліпостабіл® Н. і В. (Lipostabil® N. i V.) (Rote Liste, березень 2003 р.) і містить фосфоліпіди, жовчну кислоту, DL-альфа-токоферол, етанол і воду, і затверджений для профілактики і лікування жирової емболії. В статті, опублікованій в журналі Harper's Bazaar за жовтень 2001 року на стор. 137, відмічено, що Ліпостабіл® можна використовувати для зменшення підшкірних відкладень.

Однак, розчин Ліпостабіл®, використовуваний в цих зареєстрованих випадках, представляє собою розчин, розроблений для застосування тільки як розчин для внутрішньовенних ін'єкцій, а не для зниження підшкірних жирових відкладень.

Найближчим за технічною суттю є "ін'єкційний препарат фосфатидилхоліну" (Заявка РСТ/US2004/043484 від 21 грудня 2004 р., номер міжнародної публікації WO 2005/063205 A2 (EP 1699432 AO), який являє собою в'язку композицію, що може використовуватися для введення в жирове тіло без побічних ефектів або при зниженому рівні побічних ефектів. Композиції фосфатидилхоліну і функціональних допоміжних речовин були розроблені для забезпечення і підтримання бажаної концентрації фосфатидилхоліну на запланованих ділянках лікування. Композиції даного винаходу містять біля 0,1 %-25 % по масі фосфатидилхоліну, переважно в водному розчині. Розчин Ліпостабіл® містить біля 6 % фосфатидилхоліну у водному розчині. У відповідності до одного із прикладів здійснення винаходу, передбачена композиція фосфатидилхоліну, що має в'язкість вищу, ніж Ліпостабіл®. Відповідно до другого прикладу передбачена композиція, що має більшу в'язкість, ніж розчин Ліпостабіл® шляхом включення в склад водорозчинного загущувача або в'язкого розчинника.

В ході порівняльних експериментів виявлено різні розміри часток (ліпосом) із включеннями в оболонку дезоксихолієвої кислоти, ліпосом з включеною сіллю дезоксихолієвої кислоти і вільна дезоксихолієва кислота, яка поряд із гіпромелозою виконує роль стабілізатора. До недоліків прототипу можна віднести велику розбіжність в розмірах часток (ліпосом), що тягне за собою необхідність використання більшої кількості стабілізатора, а також приводить до зниження стабільності препарату, зменшення терміну зберігання, не прогнозованості якості його впливу на організм при застосуванні.

Спосіб одержання ліпосомальних лікарських препаратів описано в книзі А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.І. Швець "Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике", Харків ВГ "РА-Каравелла", 2001 р. На першому етапі описаного способу одержують ліпідну плівку, при постійному перемішуванні розчину ліпідів в органічному розчиннику при температурі не вище 33 °С. Одержання ліпідної плівки здійснюють при упарюванні розчину в вакуумі. При використанні гідрофобного препарату його розчиняють у відповідному органічному розчиннику і змішують із розчином ліпідів. Одержану ліпідну плівку або плівку ліпідів з речовиною суспендують в буферному розчині з метою одержання мультиламелярних везикул, причому температура в процесі ресуспензування має бути вищою за температуру фазового переходу ліпідів. При одержанні везикул необхідно враховувати, крім температури, ряд факторів: рН, іонну силу буфера, концентрацію ліпідів і співвідношення ліпід: лікарський засіб, фізико-хімічні властивості використовуваних компонентів. Розмір утворених везикул визначається інтенсивністю і часом перемішування. Крім того, необхідно в кожному випадку враховувати заряд ліпідів. Для запобігання процесів окислення і гідролізу ліпідів - ліпосом одержану емульсію насичують азотом або інертним газом. Наступним етапом є озвучування - процес одержання ліпосом з допомогою ультразвуку. За даними авторів, ультразвукова обробка різних фосфоліпідних сумішей при 22 кГц протягом 10-45 хвилин при температурі 25±5 °С приводить до збільшення індексу окисленості в 2-3 рази. Також за даними більшості авторів, використання ультразвукової обробки дозволяє одержати ліпосоми з низькою ефективністю включення речовини у внутрішній простір.

Технічна задача - створити ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну та спосіб його одержання, який би відрізнявся рівномірністю в розмірах ліпосом, стабільністю, високим терміном зберігання, низьким вмістом домішок лізофосфатидилхоліну(продуктів окислення), низьким вмістом спирту при оптимальній кількості стабілізаторів та консервантів (допоміжних речовин).

Поставлена технічна задача досягається створенням ін'єкційного препарату на основі фосфатидилхоліну із розміром ліпосом 40-60 нм, який містить лецитин, бензиловий спирт як консервант, дезоксихолієву кислоту як стабілізатор, натрію хлорид, натрію гідроксид, воду очищену як допоміжні речовини та додатково містить рибофлавін і альфа-токоферол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

лецитин	5,51-5,90
спирт бензиловий	0,85-0,95
альфа-токоферол	0,0156-0,0172
дезоксихолієва кислота	2,53-2,8
натрію хлорид	0,2124-0,2596
натрію гідроксид	0,2403-0,2937
рибофлавін	0,0095-0,0105
вода очищена	90,6322-89,769.

Спосіб одержання ін'єкційного препарату на основі фосфатидилхоліну, полягає у тому, що розчиняють лецитин в етиловому спирті, потім розчиняють дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол в етиловому спирті, обидва розчини зливають в ємність і випаровують на роторноплівковому випаровувачі при тиску 13 мВа і перемішуванні інтенсивністю більше 100 об/хв. до утворення плівки, потім зменшують оберти і тиск до 40 мВа при температурі водяної бані 43 °С і температурі холодоагента -10 °С, випарювання проводять під азотною подушкою, протягом 2-х годин, готують розчин натрію хлориду, натрію гідроксиду і рибофлавіну і розчиняють в ньому одержану плівку, додають розчин бензинового спирту(консервант) і проводять ультразвукове диспергування одержаного розчину при охолодженні протягом 2-х годин.

Приклад 1

Ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну з розміром часток 40-60 нм одержують таким чином: Розчиняють 10,0 грамів лецитину в етиловому спирті. Також розчиняють дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол в 50 мл етилового спирту. Обидва розчини зливають в круглодонну колбу і випаровують на роторноплівковому випаровувачі до утворення плівки, потім зменшують оберти і тиск до 40 мВа; температура водяної бані 43 °С; температура холодоагента -10 °С; далі при 10 об/хв. і тиску 13 мВа, температура водяної бані 43 °С, температура холодоагента -10 °С. Випарювання проводять під азотною подушкою, загальний час 2 години. Готують розчин натрію хлориду, натрію гідроксиду і рибофлавіну. Одержану ліпідну плівку розчиняють в приготовленому розчині і перемішують при допомозі ротора. Залишають перемішуватися при максимальних обертах до повного розчинення плівки. В готовому розчині розчиняють бензиловий спирт. Проводять озвучування одержаного розчину на льодяній бані.

Приклад 2

Ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну з розміром часток більше 100 нм одержують таким чином:

Послідовно розчиняють в 270 мл спирту 2,75 г лецитину, дезоксихолієву кислоту 12,6 г, альфа-токоферол 0,082 г (порядок завантаження значення не має, так як всі речовини добре розчинні в спирті), переносять розчин і змивають залишки з посуду 10 мл спирту в круглодонну колбу 1000 мл (розчин 1) і випаровують на роторноплівковому випаровувачі, температура водяної бані 43 °С; випарювання проводять під азотною подушкою протягом 4 годин.

Одержання суміші крупних ліпосом (розмір часток більше 100 нм): Розчиняють в 454 г води для ін'єкцій (ВДІ) натрію хлориду - 1,2 г, натрію гідроксид - 1,42 г і рибофлавін 0,05 г (розчин 2).

Одержану ліпідну плівку розчиняють в розчині 2 (500 мл) і потім проводять ультразвукове диспергування. Розчинення проходить при роторі, що обертається 250 об/хв. протягом 100 секунд. Перевіряють рН (7,5-9,5).

Одержання субстанції Есенціале.

Диспергування проводять при наступних умовах: потужність 100 %; амплітуда 30 %; час диспергування 100 сек. Потім в одержаному розчині розчиняють бензиловий спирт, в результаті одержують ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

лецитин	26,125-28,875
спирт бензиловий	4,275-4,725
альфа-токоферол	0,0779-0,0861
дезоксихолієва кислота	11,97-13,23
натрію хлорид	1,08-1,32
натрію гідроксид	1,278-1,562

рибофлавін 0,0475-0,0525
ВДІ до 50 мл.

Технічний результат

В результаті проведених експериментів одержано ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну, що відрізняється рівномірними розмірами ліпосом, являється стабільним, має високий термін зберігання, має низький вміст домішок лізофосфатидилхоліну (продукту окислення фосфатидилхоліну) (не більше 33,1 мг/5 мл, що відповідає 6,62 мг/мл), а також із низьким вмістом спирту етилового 25,1 мг/5 мл у відомих препаратів і не більше 15 мг/5 мл - у препаратів одержаних за даною заявкою.

Промислове застосування.

Групою авторів на базі ВАР "ФАРМАК" и виготовлено дослідно-промислові партії препарату, який передано на доклінічні дослідження. Готується серійний випуск.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну із розміром ліпосоми 40-60 нм, який містить лецитин, бензиловий спирт як консервант, дезоксихолієву кислоту як стабілізатор, натрію хлорид, натрію гідроксид і воду очищену як допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить альфа-токоферол та рибофлавін при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

лецитин	5,51-5,90
спирт бензиловий	0,85-0,95
альфа-токоферол	0,0156-0,0172
дезоксихолієва кислота	2,53-2,8
натрію хлорид	0,2124-0,2596
натрію гідроксид	0,2403-0,2937
рибофлавін	0,0095-0,0105
вода очищена	90,6322-89,769.

2. Спосіб одержання ін'єкційного препарату на основі фосфатидилхоліну за п. 1, який полягає у тому, що розчиняють лецитин, потім розчиняють дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол, обидва розчини зливають в ємність і випаровують, зменшують оберти і тиск і випаровують до утворення плівки, ліпідну плівку розчиняють і диспергують, який **відрізняється** тим, що лецитин та дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол розчиняють в етиловому спирті і випаровують на роторноплівковому випаровувачі при тиску 110 мВа і перемішуванні інтенсивністю більше 100 об/хв. до утворення плівки, потім зменшують оберти і тиск до 40 мВа при температурі водяної бані 43°C і температурі холодоагента -10°C випарювання проводять під азотною подушкою, протягом 2-х годин, готують розчин натрію хлориду, натрію гідроксиду і рибофлавіну і розчиняють в ньому одержану плівку, додають розчин бензинового спирту (консервант) і проводять ультразвукове диспергування одержаного розчину при охолодженні протягом 2-х годин.

3. Ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну із розміром ліпосоми більше 100 нм, який містить лецитин, бензиловий спирт як консервант, дезоксихолієву кислоту як стабілізатор, натрію хлорид, натрію гідроксид і воду очищену як допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить альфа-токоферол та рибофлавін при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

лецитин	26,125-28,875
спирт бензиловий	4,275-4,725
альфа-токоферол	0,0779-0,0861
дезоксихолієва кислота	11,97-13,23
натрію хлорид	1,08-1,32
натрію гідроксид	1,278-1,562
рибофлавін	0,0475-0,0525
вода для ін'єкцій	до 50 мл.

4. Спосіб одержання ін'єкційного препарату на основі фосфатидилхоліну за п. 3, який полягає у тому, що розчиняють лецитин, потім розчиняють дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол, обидва розчини зливають в ємність і випаровують, зменшують оберти і тиск і випаровують до утворення плівки, ліпідну плівку розчиняють і диспергують, який **відрізняється** тим, що лецитин та дезоксихолієву кислоту і альфа-токоферол розчиняють в етиловому спирті і випаровують на роторноплівковому випаровувачі при температурі водяної бані 43°C, випарювання проводять під азотною подушкою протягом 4-х годин, одержану плівку розчиняють при 250 об/хв. в розчині

із натрію хлориду, натрію гідроксиду і рибофлавіну (рН 7,5-9,5), потім проводять ультразвукове диспергування при потужності 100 %, амплітуді 30 %, протягом 100 секунд при охолодженні, до готового розчину додають бензиловий спирт (консервант).

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601