



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14596 (13) A

(51) 6 A 61 K 9/127; A 61 K 33/06

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

без проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23.XII 1993 р.

Публікується
в редакції заявника

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МАЄ АНТИТОКСИЧНУ ГЕПАТОЗАХИСНУ ДІЮ

1

(21) 94033107

(22) 30.03.94

(24) 20.01.97

(46) 25.04.97. Бюл. № 2

(47) 20.01.97

(72) Григор'єва Ганна Савівна, Стефанов Олександр Вікторович, Конахович Наталія Філімонівна, Дроговоз Світлана Мефодіївна, Слишков Володимир Васильович, Краснопольський Юрій Михайлович, Теміров Юрій Павлович

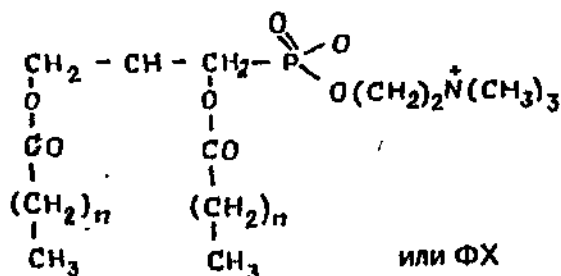
(73) Інститут фармакології та токсикології АМН України (UA)

2

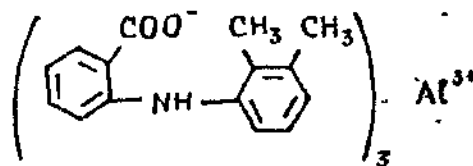
(57) Способ получения липосомальной композиции, обладающей антитоксическим гепатозащитным действием, путем высушивания фосфатидилхолина, его эмульгирования в одной среде, гомогенизации, стерилизующей фильтрации и лиофильной сушки, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что высушивание проводят из раствора фосфатидилхолина, в который дополнительно вводят трис-[N-(2,3-диметилфенил)антранилато]алюминий в соотношении: фосфатидилхолин:трис-[N-(2,3-диметилфенил)антранилато]алюминий (мас.д.) 1:(0,01-0,1).

Изобретение касается способа получения лекарственного состава, представляющего собой липосомальную композицию двух веществ, взятых в определенных соотношениях:

- природного фосфолипида - фосфатидилхолина



- комплекса алюминия с N-2,3-диметилфенилантраниловой кислотой: трис-[N-(2,3-диметилфенил)антранилато]алюминия



C₄₅H₄₂O₆N₃Al или AlL₃

обладающей антитоксическим гепатозащитным действием, и предназначено для использования в фармации и медицине.

Проблема разработки новых способов получения эффективных гепатопротекторов

(19) UA (11) 14596 (13) A

актуализирована отсутствием ощутимого прогресса в стратегии и практике методов создания современных средств защиты и реабилитации печени в сравнении с другими фармакотерапевтическими областями.

На фоне роста патологий печени токсического генеза, обусловленных распространяющимся токсикогенным воздействием на организм человека.

Причины отставания запросов фармакотерапии печени от современных возможностей их удовлетворения связаны с тем, что известные способы получения большинства средств терапии печени не обеспечивают качества целевого продукта, адекватного полиморфному характеру гепатопоражений, в т.ч. не ориентированы на достижение направленного гепатоспецифического транспорта создаваемых субстанций, их средства к мембранам гепатоцитов и участия в кислородозависимых процессах, вовлеченных в генез гепатопоражений.

Эти недостатки характерны для большинства способов получения веществ и композиций, реализованных в виде гепатопротекторных препаратов (силибор, карсил, легалон, Лив-52, аспатофорт, гепатофолк и др.). Вследствие этого качество получаемых средств не соответствует оптимальному транспорту и метаболизму в печени, а также их применению в острых патологических состояниях. Способы же получения кортикостероидов, используемых именно в активных стадиях патологий печени, обуславливают существование у целевых продуктов негативных побочных физиологических свойств, предрасполагающих печень к клинической эволюции в итоговый цирроз.

Известен способ получения координационного соединения алюминия с N-2,3-диметилфенилантралиновой кислотой (AlL_3), обладающего противотиротическим действием, наряду с противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим [1]. Реализация этого способа создает такие физиологические качества продукта, которые обуславливают достаточно широкий ареал его антиоксических гепатозащитных свойств. В то же время элементы и приемы способа получения комплекса AlL_3 обуславливают гидрофобность и водонерастворимость целевого продукта, что определяет его использование исключительно *per os* в виде твердой лекарственной формы и существенно снижает его терапевтические возможности.

Критериям эффективности в создании оптимально транспортируемых и метаболизируемых средств терапии печени в наибольшей степени адекватны способы получения продуктов с использованием фос-

фолипидов – основных компонентов липидного матрикса клеточных мембран. Известен способ предполагающий смешение фосфолипидов с витаминами при их суммарном массовом соотношении (7–9):1, по которому получают широко используемый препарат "Эссенциале" (Natterman, Германия). [2] Однако приемы реализации этого способа определяют присутствие в составе "Эссенциале" 4–12% лизокомпонентов, оказывающих агрессивное воздействие на мембраны, что снижает качество и стабильность целевого продукта.

Известны способы получения фосфолипидных средств в липосомальной форме [3–5]. Реализация таких способов обеспечивает повышение стабильности и функционального качества получаемых продуктов – липосом за счет их высоких транспортной активности и средства к кислороду.

Способ получения липосомального средства из фосфатидилхолина (яичного лецитина), обладающего антигипоксическим действием, осуществляемый в соответствии с [3], выбран в качестве прототипа настоящего изобретения как наиболее близкий его аналог по совокупности признаков: сущности и последовательности осуществления операций и приемов способа, химической природе фосфолипидного элемента способа, создаваемой липосомальной организации целевого продукта и сочетания проявлений фармакологического эффекта.

Способ по прототипу осуществляется путем высушивания фосфатидилхолина, его эмульгирования в водной среде, гомогенизации, стерилизующей фильтрации и лиофилизации.

Однако способ по прототипу не обеспечивает качества целевого липосомального продукта, обуславливающего высокий уровень специфической антиоксической гепатозащитной активности. Это связано с тем, что использование в качестве элемента способа исходного только липидного материала (фосфатидилхолина) при осуществлении предусмотренных способом операций получения липосомальной формы не создает у целевого продукта выраженных антиоксидантных свойств, являющихся важнейшим звеном в механизме гепатопротекторного действия. Более того, реализация способа по прототипу может определить прооксидантные качества получаемой липосомальной формы вследствие частичного окисления чисто липидного материала [4]. Это снижает эффективность способа получения по прототипу в плане качества целевого липосомального продукта как гепатопротектора.

Таблица 2

Параметры целевого продукта по предлагаемому способу, как липосомальной композиции (ФХ + AlL_3), и ФХ-липосом по прототипу

№ примера (соотв. табл. 1)	Размер липосом, нм	Хар-ки замкнутых липосом выход ^{22}Na , % в условиях:		Характеристики внутренней водной полости		Спектральные характеристики		
		нормотонических	гипотонических	^{22}Na , % к общему связанному	Объем пол-ти мл/мм ФХ	Поглощение		Флуоресценция, λ_{457}
						D_{540}	λ_{282}	
1	640 ± 100	37	40	56,0	0,19	>0,9	есть	есть
2	520 ± 40	63	81	78,0	0,26	0,70	—	—
3	440 ± 40	65	88	82,6	0,31	0,64	—	—
4	440 ± 30	68	88	90,3	0,32	0,60	—	—
5	420 ± 35	70	90	90,5	0,32	0,60	—	—
6	422 ± 20	70	90	92,0	0,33	0,60	—	—
7	420 ± 30	70	90	92,5	0,85	0,58	—	—
Способ по прототипу								
8	410 ± 30	70	97	97,5	2,60	0,60	нет	нет

Таблица 3

Эффективность заявляемого способа по показателям антитоксической активности целевых липосом композиции (ФХ+ AlL_3) (уровень выживаемости) в сравнении с прототипом

Продукт реализации способа по примеру	Выживаемость животных, % (± 8)
Продукт реализации заявляемого способа	
1	42
2	67
3	75
4	83
5	83
6	83
7	67
Продукт реализации способа по прототипу	
8	33
Контроль	
Интактные животные	100
Токсическое поражение	17
Влияние AlL_3	42
Влияние Эссенциале	33

Таблица 4

Эффективность заявляемого способа по показателям антитоксической гептозащитной активности целевой липосомальной композиции (ФХ + АИЛ₃) при лечебно-профилактическом влиянии на функциональное состояние печени в сравнении с прототипом

Продукт реализации способа по примеру	Показатели гептозащитных синдромов							
	Антиоксидантный		Цитолиза		Синтетический			Желче-гонный
	Цитохром ^{*)} Р-450, нмоль/мг	МДА, нмоль/г	АЛТ, нмоль/г	АсТ, нмоль/г	Гликоген, мг/л	Общие липиды, г/л	Общий б/б/ок, г %	Сума желчи, мг/100
Продукты реализации предлагаемого способа								
1	200	50,2	2,7	1,2	0,09	5,0	8,2	848
2	211	33,0	2,6	1,0	0,10	5,0	8,9	960
3	226	33,0	2,3	0,9	0,15	5,5	9,6	1170
4	238	30,0	2,0	0,8	0,18	5,8	9,8	1170
5	228	34,0	2,0	0,9	0,15	5,5	9,3	1155
6	226	34,0	2,0	0,9	0,15	5,5	9,3	1155
7	178	59,7	2,8	1,0	0,11	4,8	8,0	820
Продукт реализации способа по прототипу								
8	128	63,5	3,3	1,5	0,10	4,8	7,8	765
Контроль								
Интакт	252	23,1	1,7	0,7	0,15	5,9	10,2	989
Патология	109	74,4	4,1	1,8	0,07	2,6	6,5	676
Влияние: АИЛ ₃	175	41,2	2,6	1,3	0,10	4,4	7,2	740
Эссенциале	119	64,0	3,6	1,5	0,08	4,5	7,0	740

^{*)} В изолированной фракции микросом гепатоцитов

Упорядник

Техред М.Моргентал

Корректор М. Куль

Замовлення 4139

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101