Союз Советских Социалистических Республик

Государственный комитет СССР по делам изобретений и открытий

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 774555

(61) Дополнительное к авт. свид-ву —

(22) Заявлено 22.11.77 (21) 2548605/28-13

с присоединением заявки № —

(23) Приоритет —

Опубликовано 30.10.80. Бюллетень № 40

Дата опубликования описания 30.10.80

(51) М. Кл.^{3} A 61 K 9/00

(53) УДК 615.45:615.7(088.8)

(72) Авторы изобретения: М.В. Штейнгарт, В.Н. Васильченко, И.А. Тихонова, И.Г. Зайцева, И.С. Гусева, О.И. Самодаева и Н.А. Бугрим

(71) Заявители: Физико-технологический институт низких температур АН Украинской ССР и Харьковский научно-исследовательский физико-фармацевтический институт

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ

1

Изобретение относится к области медицины, а именно к химико-фармацевтической промышленности.

Известен способ получения липосом, заключающийся в том, что липиды растворяют в органическом растворителе, например в хлороформе, и смешивают с водным раствором, содержащим лекарственные вещества, полученную смесь обрабатывают ультразвуком с последующим центрифугированием и хроматографированием для концентрирования липосом и удаления невключившихся лекарственных веществ [1].

Однако известный способ не позволяет получить высококонцентрированные дисперсии липосом, так как количество включаемого вещества составляет 7%.

Целью изобретения является увеличение количества включаемого вещества.

Эта цель достигается тем, что в качестве липидов используют лецитин, который растворяют в смеси растворителей, а именно фреона 12-фреона 11 при соотношении 1:1, хлористого этила-фреона 12 — 1:5, хлористого этила-хлороформа-фреона 12 — 1:1:10. Полученный раствор лецитина барботируют в водный раствор лекарственного вещества, преимущественно инсулина.

2

Пример 1. 1 г яичного лецитина растворяют на холоде в 10 мл хлористого этила в баллоне, снабженном распылительной форсункой. Баллон заполняется 50 г фреона 12. Полученную смесь барботируют в 10 мл раствора инсулина с концентрацией 40 ме/мл при температуре 20°С и интенсивном помешивании магнитной мешалкой. Молочно-белую дисперсию озвучивают ультразвуковым диспергатором при частоте 22 кГц в течении 10 мин до появления голубой опалисценции смеси. Липосомы осаждаются центрифугированием при 105000 д в течение 1 ч. Образованные липосомы, как показывает электронная микроскопия, имеют размеры 300-500 Å.

Пример 2. 70 мг яичного лецитина и 3 мг холестерина растворяют в 5 г фреона 11 в баллоне, снабженном распылительной форсункой. Баллон заполняют 5 г фреона 12. Полученную смесь барботируют в 10 мл раствора трис-HCℓ с РН-8, содержащего рубомицин с концентрацией 2 мг/мл. Дальше, как в примере 1. Полученные липосомы имеют размеры 240—450 Å.

Пример 3. 1 г яичного лецитина, 0,1 г холестерина, 0,1 г кар-

диолипина растворяют на холоде в смеси, содержащей 0,125 г гидрокортизона ацетата, 5 г хлористого этила и 5 г хлороформа, в баллоне, снабженном распылительной форсункой. Баллон заполняют 50 г фреона 11. Полученный раствор медленно барботируют в 10 мл 0,9 М раствора NaCl и дальше, как в примере 1.

Пример 4. 200 мг яичного лецитина, 8 мг холестерина растворяют на холоде в 10 г хлористого этила в баллоне, снабженном распылительной форсункой. Баллон заполняется 50 г фреона 12. Полученную смесь медленно барботируют в 30 мл буферного раствора трис-HCl с РН-8, содержащего 5--фтор-урацил с концентрацией 2 мг/мл, при энергичном перемешивании магнитной мешалкой. Исключая стадию обработки ультразвуком, отделяют липосомы от невключившегося 5-фтор-урацила хроматографией на колонке с сефарозой 4Б. Как показывает электронная микроскопия, липосомы имеют размеры 300–800 Å.

Приведенные примеры показывают, что предлагаемый способ получения липосом позволяет использовать низкокипящие смеси растворителей, что приводит к быстрому удалению их из раствора биологически активного вещества и позволяет получить 10%-ную дисперсию липосом в растворе, что значительно увеличивает количество включаемого вещества до 26%. Кроме этого, предлагаемый способ позволяет включить в липосомы различные лекарственные вещества, в том числе и нерастворимые в воде. Способ не требует использования сложного оборудования и дает возможность получить высококонцентрированные дисперсии липосом в промышленных масштабах.

Формула изобретения

Способ получения липосом, содержащих лекарственные вещества, путем смешения раствора липидов в хлороформе с водным раствором лекарственных веществ, с последующим озвучиванием и центрифугированием, отличающийся тем, что, с целью увеличения количества включаемого вещества, в качестве липидов используют лецитин, который растворяют в смеси растворителей, а именно фреона 12-фреона 11 при соотношении 1:1, хлористого этила-фреона 12 – 1:5, хлористого этила-хлороформа-фреона 12 – 1:1:10 и барботируют в водный раствор лекарственного вещества, преимущественно инсулина.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент Франции № 2221122, кл. А 61 К 9/00, опублик. 1974 (прототип).

Составитель Т. Павлович
Редактор Г. Прусова Техред Е.Гаврилешко Корректор Г. Григорук

Заказ 7579/3 Тираж 673 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4