

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2024/258315 A1

(43) Дата международной публикации
19 декабря 2024 (19.12.2024)

(51) Международная патентная классификация:
A61K 9/127 (2025.01) *B01J 13/02* (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS,
ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2024/050124

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Дата международной подачи:
13 июня 2024 (13.06.2024)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2023115640 15 июня 2023 (15.06.2023) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТ-
ВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НЛ КОНТИНЕНТ" ("NL
CONTINENT" LIMITED LIABILITY COMPANY)
[RU/RU]; ул. Ядринцевская, 53/1, оф. 1015 Новоси-
бирск, 630099, Novosibirsk (RU).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

(72) Изобретатель: КОРОЛЬ, Светлана Геннадьевна
(KOROL, Svetlana Gennadevna); ул. Вознесенская, 1,
кв. 106 Новосибирская область, Новосибирский район,
рабочий посёлок Кольцово, 630559, Novosibirsk region,
Novosibirsk district, Koltsovo worker's settlement (RU).

(74) Агент: ШЕХТМАН, Екатерина Львовна
(SHEKHTMAN, Ekaterina L'vovna); а/я 123 Новоси-
бирск, 630009, Novosibirsk (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH,

(54) Title: LIPOSOMAL COMPOSITION AND METHODS FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Название изобретения: ЛИПОСОМАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Abstract: The present group of inventions relates to the field of applied biotechnology and can be used in cosmetology and in the pharmaceutical and food industries, and in particular for producing specialized, functional and enriched food products. A liposomal composition is described which contains a composition of powdered biologically active substances, a phospholipid component, and a protective component. The thickness of the coating produced on the particles of the composition of powdered biologically active substances by the phospholipid component is equal to 5-20% of the linear dimensions of the particles of the composition of powdered biologically active substances, and the relative moisture content of the liposomal composition is not more than 10%.

(57) Реферат: Настоящая группа изобретений относится к области прикладной биотехнологии и может быть использована в косметологии, фармацевтической и пищевой промышленности, в частности, при производстве специализированных, функциональных и обогащённых пищевых продуктов. Описана липосомальная композиция, которая содержит композицию порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный компонент, защитный компонент. При этом толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, а относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%.



WO 2024/258315 A1

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники

[0001] Настоящая группа изобретений относится к области прикладной биотехнологии и может быть использована в косметологии, фармацевтической и пищевой промышленности, в частности, при производстве специализированных, функциональных и обогащённых пищевых продуктов.

Уровень техники

[0002] В настоящее время совершенствуются формы биологически активных добавок, повышающие их биодоступность, снижая при этом частоту и степень побочных реакций. Один из методов совершенствования форм биологически активных добавок заключается в создании липосомальных композиций, которые при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образуют липосомальные везикулы (липосомы). Из уровня техники известны следующие технические решения, касающиеся создания липосом или липосомальных композиций.

[0003] В патенте RU2621145C2 (опубл. 31.05.2017; МПК: А61К 9/127, А61К 31/685, В28В 3/00) описано изобретение, относящееся к области биотехнологии, которое позволяет получать наноконтейнеры для различного рода веществ, используемых в косметологии, фармакологии, медицине. Технический результат аналога заключается в получении монодисперсной гомогенной системы с размером частиц от 59.9 нм до 106.2 нм. В аналоге описан способ получения липосом, который характеризуется тем, что 1%-ный раствор лецитина в этиловом спирте испаряют в роторном испарителе ИКА RV10 control при температуре водяной бани, составляющей 60°C, в результате чего на стенке испарительной колбы получают пленку липидов; далее добавляют сантимольный натрий-фосфатный буфер рН 7.4 в объеме, равном объему раствора лецитина в этиловом спирте; перемешивают в течение 1 минуты; далее полученный раствор подвергают воздействию ультразвуком в течение 15 минут, за счет чего на выходе получают монодисперсную гомогенную систему с размером частиц от 59.9 нм до 106.2 нм. Первый недостаток аналога заключается в необходимости использования органического растворителя при получении липосомальных частиц, в качестве органического растворителя используется этанол. Органический растворитель токсичен, соответственно, его наличие в составе липосомальных частиц, которые попадают в организм животного

или человека, опасно и подвергает риску здоровье живого организма. Также наличие органического растворителя в составе липосомальных частиц ухудшает физические, химические и биологические характеристики липосом. При этом удаление органического растворителя является сложным технологическим процессом, который приводит к увеличению трудоемкости технологического процесса получения липосомальных частиц аналога. Другим недостатком аналога является использование дополнительных этапов обработки суспензии, заключающихся в облучении ультразвуком и экструзии через мембранные фильтры липосомальных частиц, которая обеспечивает их микронизацию. Это усложняет технологический процесс получения липосомальных частиц в аналоге. К тому же обработка ультразвуком липосомальных частиц приводит к их избыточному нагреванию, что ухудшает физические, химические и биологические характеристики липосом. Следующим недостатком аналога является низкая воспроизводимость получения липосомальных частиц, что приводит к невозможности масштабирования процесса их производства.

[0004] В патенте RU2216315C2 (опубл. 20.11.2003; МПК: А61К 9/127) описано изобретение, относящееся к области медицины, и касается способа получения липосом. Технический результат аналога заключается в сокращении количества стадий процесса изготовления композиции и в получении при этом стабильных липосом с высокоэффективной инкапсулирующей способностью. В аналоге описан способ получения композиции, содержащей реагент, который включает стадии (i) образования пустых липосом из липида; (ii) смешивания липосом, полученных на стадии (i), с раствором сахара и реагента и (iii) сушки смеси, полученной на стадии (ii), отличающийся тем, что соотношение массы сахара на стадии (ii) и массы липида на стадии (i) составляет от 1 : 1 до 6 : 1 (мас. / мас.). Первый недостаток аналога заключается в необходимости использования органического растворителя при получении композиции. Органический растворитель токсичен, соответственно, его наличие в составе композиции, которая попадает в организм животного или человека, опасно и подвергает риску здоровье живого организма. Также наличие органического растворителя в составе композиции ухудшает физические, химические и биологические характеристики липосом. При этом удаление органического растворителя является сложным технологическим процессом, который приводит к увеличению трудоемкости технологического процесса изготовления композиции аналога. Другим недостатком аналога является многостадийность способа получения композиции, что также усложняет технологический процесс ее изготовления. Следующим недостатком аналога является низкая воспроизводимость получения композиции, что приводит к невозможности масштабирования процесса ее производства.

Другим недостатком аналога является то, что для получения композиции используют лиофильное (сублимационное) высушивание, что также усложняет технологический процесс получения композиции, поскольку в указанном технологическом процессе необходимы вакуумные и криогенные условия.

[0005] Широко распространен метод получения липосом, предложенный Мозафари [Reza Mozafari M., Johnson C., Hatziantoniou S., & Demetzos C. (2008). Nanoliposomes and their applications in food nanotechnology. *Journal of liposome research*, 18(4), pp. 309 – 327.]. В работе Мозафари описан способ получения липосом тепловым методом, по которому 1% водный раствор лецитина с содержанием 3 об.% глицерина нагревают до температуры, составляющей 60 – 120°C, и перемешивают механической мешалкой указанный водный раствор лецитина со скоростью, составляющей 1000 об/мин, в течение 30 минут. Это позволяет получить монодисперсные липосомы, средний диаметр которых составляет 20 – 25 мкм. Основным недостатком способа получения липосом, описанного Мозафари, является получение больших однослойных липосом, размер которых составляет 20 – 25 мкм. Это приводит к низкой инкапсулирующей активности липосом аналога.

[0006] В работе [Gala R. P., Khan I., Elhissi A. M., & Alhnan M. A. (2015). A comprehensive production method of self-cryoprotected nano-liposome powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 486(1 – 2), pp. 153 – 158] описан способ получения липосом, по которому осуществляют отбор частиц носителя сахарозы таким образом, что их размер составляет 400 – 800 мкм; затем смешивают фосфолипидный компонент с органическим растворителем, в качестве которого используют этанол, с помощью магнитной мешалки при температуре 60°C в течение 1 часа; после наносят распылением смесь органического растворителя и фосфолипидного компонента на частицы носителя сахарозы в псевдооживленном слое со скоростью, составляющей 2.1 мл/мин, и давлением распыления, составляющим 0.3 бар, в течение 2 часов; далее, полученную липосомальную композицию подвергают гидратации; затем образовавшиеся липосомы диспергируют; после, диспергированные липосомы подвергают лиофильному (сублимационному) высушиванию. Основным недостатком способа получения липосом в работе является его многостадийность, это усложняет технологический процесс изготовления липосом, что приводит к невозможности масштабирования процесса их производства. Другим недостатком аналога является то, что используют лиофильное (сублимационное) высушивание, что также усложняет технологический процесс получения липосом, поскольку в указанном технологическом процессе необходимы вакуумные и криогенные условия. Следующим недостатком работы, посвященной способу получения липосом, является необходимость использования органического растворителя при получении

пролипосом, которые при гидратации образуют липосомы. Органический растворитель токсичен, соответственно, его наличие в составе липосом, которые попадают в организм животного или человека, опасно и подвергает риску здоровье живого организма. Также наличие органического растворителя в составе липосомальной композиции ухудшает физические, химические и биологические характеристики образующихся из нее при гидратации липосом. При этом удаление органического растворителя является сложным технологическим процессом, который приводит к увеличению трудоемкости технологического процесса получения липосом в работе.

[0007] Однако, применение липосом при изготовлении биологически активных добавок ограничено сложностью технологии получения липосомальных форм, приводящей к их высокой стоимости. Также к ограничениям использования липосом при изготовлении биологически активных добавок относятся: отсутствие их устойчивости к отрицательным температурам, например, при транспортировке и хранении продукта в зимний период; низкая стабильность их физических, химических и биологических свойств, обусловленная высоким содержанием воды в липосомах и т. д.

[0008] Сухие липосомальные композиции, которые являются пролипосомами (предшественниками липосом), наиболее перспективны для коммерческого применения. Их перспективность для коммерческого применения обусловлена тем, что пролипосомы обладают стабильностью физических, химических и биологических свойств, обеспечивая длительный срок хранения, позволяют достичь высокой эффективности нагрузки действующим веществом за счет увеличения биодоступности.

[0009] Так, в работе [Chen C. M., & Alli D. (1987). Use of fluidized bed in proliposome manufacturing. *Journal of pharmaceutical sciences*, 76(5)] описывают способ получения пролипосом, по которому на поверхность сахарных бусинок диаметром, составляющим 700 – 800 мкм, в псевдооживленном слое с температурой, составляющей 65 – 68°C, наносят 2.8% (об./об.) водную дисперсию пластификатора, в качестве которого используют дибутил себакат, для придания поверхности сахарных бусинок гладкости; затем на подготовленную поверхность сахарных бусинок наносят 10% раствор лецитина в органическом растворителе. Описанный способ позволяет получать липосомы путем добавления воды к изготовленным по описанному выше способу пролипосомам, где средний размер липосом составляет около 10 мкм. Основным недостатком аналога заключается в необходимости использования органического растворителя при получении композиции. Органический растворитель токсичен, соответственно, его наличие в составе композиции, которая попадает в организм животного или человека, опасно и подвергает риску здоровье живого организма. Также наличие органического растворителя в составе

композиции ухудшает физические, химические и биологические характеристики липосом. При этом удаление органического растворителя является сложным технологическим процессом, который приводит к увеличению трудоемкости технологического процесса получения пролипосом. К тому же присутствие органического растворителя в пролипосомах, содержащих биологически активные вещества, приводит к их инактивации.

[00010] В патенте RU2311449C2 (опубл. 27.11.2007; МПК: C11B 1/00, A61K 9/50, A61K 9/127) описано изобретение, относящееся к пищевой промышленности, ветеринарии, фармакологии, биологии, медицине и косметической промышленности. Технический результат аналога заключается в получении композиции с высокой степенью стабильности и инкорпорирующей способностью. В аналоге описан способ получения липосомальной композиции, который включает формирование смеси липидов с липофильными и гидрофильными добавками, мелкодисперсным порошком и диспергирование, отличающийся тем, что предварительно на этапе подготовки жировой фазы проводят обработку липидов аминокислотными соединениями для перераспределения заряда, а также частичную гидратацию липидов, затем вводят в необходимых количествах добавки, причем липосомы формируют на границе раздела двухфазной системы вода/нерастворимые в воде частицы. Первым недостатком аналога является использование органического аминокислотного стабилизатора липосом, поскольку указанный стабилизатор токсичен и вызывает аллергическую реакцию. Следующий недостаток аналога заключается в образовании липосом только на поверхности раздела жидкой/твердой фаз, это затрудняет использование способа получения липосомальной композиции аналога в промышленных масштабах.

[00011] В патенте RU2437649C2 (опубл. 27.12.2011; МПК: A61K 9/127) описано изобретение, относящееся к области прикладной биотехнологии, а именно к способам получения высокодисперсных липосомальных препаратов для профилактики и лечения заболеваний человека и животных, которые могут быть использованы в медицине, косметологии, пищевой и химической промышленности, в сельском хозяйстве. Технический результат аналога заключается в повышении эффективности и безопасности промышленной технологии получения высокодисперсных активных липосомальных препаратов, применимой для включения в липосомы практически любых биологически активных веществ. В аналоге описан способ получения сухих липосомальных препаратов, включающий в себя смешивание фосфолипидов, порошкообразного носителя и биологически активного вещества и дальнейшую обработку полученной смеси, отличающийся тем, что в загрузочный бункер струйной мельницы засыпают композицию,

состоящую из биологически активного вещества, фосфолипида из группы, включающей витол и лецитин ПРО, и водорастворимого порошкообразного носителя, и подвергают указанную смесь помолу в струйной мельнице при давлении не меньше 2.5 атм и расходе газа не меньше 100 л/мин с дальнейшим выделением фракции с размером частиц меньшим, чем 50 мкм. Как вариант в аналоге, предлагается подвергать помолу смесь фосфолипидов и порошкообразного носителя, а затем добавлять к полученному продукту раствор биологически активного вещества в полярном растворителе, и подвергать суспензию лиофильному высушиванию, обрабатывая ее при необходимости перед сушкой ультразвуком при частоте 40 кГц. Первым недостатком аналога является обработка липосомальной смеси в струйной мельнице для получения высокодисперсного порошка, поскольку струйные мельницы обладают большим расходом энергоносителя и, как следствие, высокой энергоемкостью процессов; к тому же при использовании струйных мельниц необходимо ее равномерно питать материалом и поддерживать постоянный аэродинамический режим работы. Другой недостаток аналога заключается в сложности регулирования процесса изготовления липосомальной композиции, что негативным образом сказывается на воспроизводимости и качестве изготавливаемой сухой липосомальной композиции. Следующий недостаток аналога заключается в том, что компоненты сухой липосомальной композиции перед смешиванием дополнительно измельчают для получения микрочастиц (меньше 10 мкм). Перечисленные недостатки аналога усложняют технологический процесс изготовления сухой липосомальной композиции. Следующим недостатком аналога является то, что для получения сухой липосомальной композиции используют лиофильное (сублимационное) высушивание, что также усложняет технологический процесс получения сухой липосомальной композиции, поскольку в указанном технологическом процессе необходимы вакуумные и криогенные условия. К тому же лиофильно высушенный материал необходимо дополнительно подвергать этапу грануляции, чтобы затем осуществить капсулирование и/или таблетирование изготавливаемой композиции аналога. Другим недостатком аналога является то, что сухую липосомальную композицию подвергают обработке ультразвуком при частоте 40 кГц. Использование обработки ультразвуком композиции усложняет применение способа аналога в промышленных масштабах из-за малой производительности. Также обработка ультразвуком липосомальной композиции приводит к ее избыточному нагреванию, что ухудшает физические, химические и биологические характеристики липосом. Следующим недостатком аналога является использование полярных растворителей при изготовлении сухой липосомальной

композиции, поскольку полярные растворители токсичны, соответственно, их попадание в организм человека или животного негативным образом сказывается на нем.

Сущность изобретения

[00012] Задачей настоящего изобретения является разработка состава липосомальной композиции, способа ее получения и применения, обеспечивающих повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00013] Указанная задача достигается благодаря такому техническому результату, как обеспечение повышения биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ. Указанная задача достигается в том числе, но не ограничиваясь:

[00014] наличием в составе липосомальной композиции фосфолипидного компонента, композиции порошкообразных биологически активных веществ, защитного компонента;

[00015] толщиной покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, которая составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ;

[00016] относительной влажностью липосомальной композиции, составляющей не более 10%;

[00017] нанесением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента;

[00018] сушкой указанных частиц, покрытых фосфолипидным компонентом.

[00019] Сущность заявляемой липосомальной композиции заключается в том, что на поверхности частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ образуется тонкая сухая фосфолипидная пленка, это обеспечивает повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ, что позволяет снизить потребность в высоких концентрациях биологически активных веществ при пероральном приеме. Для защиты фосфолипидной пленки, которая покрывает частицы композиции порошкообразных биологически активных веществ, от воздействий окружающей среды и механических повреждений наносится слой защитного компонента.

[00020] Более конкретно, липосомальная композиция содержит композицию порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный компонент,

защитный компонент при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %: композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95; фосфолипидный компонент 2 – 15; защитный компонент 3 – 10. При этом толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, а относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%.

[00021] Композиция порошкообразных биологически активных веществ таких, как витамины, минералы, аминокислоты и другие макронутриенты, является важной составляющей липосомальной композиции, указанная композиция необходима для того, чтобы организм получал необходимый набор питательных веществ для поддержания своей жизнедеятельности. Использование фосфолипидного компонента в составе липосомальной композиции обусловлено тем, что, во-первых, он нетоксичен; во-вторых, фосфолипидный компонент является биodeградируемым, не вызывает аллергических реакций при попадании в живой организм; в-третьих, фосфолипидный компонент благодаря своему строению и составу имеет высокое сродство к мембранам клеток, что позволяет доставлять вещества, содержащиеся внутри фосфолипидного компонента, непосредственно внутрь клетки. Наличие защитного компонента необходимо для формирования защитного слоя покрытых фосфолипидным компонентом частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, тем самым защищая фосфолипидное покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ от воздействий окружающей среды, включая окисление воздуха, и от механических повреждений, например, при транспортировке.

[00022] Сочетание композиции порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидного компонента, защитного компонента в составе липосомальной композиции при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %: композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95; фосфолипидный компонент 2 – 15; защитный компонент 3 – 10, обеспечивает повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00023] При этом толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ. Покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом обеспечивает улучшение всасывания и

прохождения через биологические мембраны биологически активных веществ, защищает их от метаболизма, улучшает профиль тканевого распределения биологически активных веществ, а также усиливает их проницаемость в клетку. Изменение толщины покрытия фосфолипидным компонентом в указанном диапазоне позволяет регулировать скорость высвобождения биологически активных веществ. Толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает повышение стабильности физических, химических, биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ. Это достигается за счет того, что покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом при указанном диапазоне толщины выполняет защитную функцию частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ до тех пор, пока частицы указанной композиции, покрытые фосфолипидным компонентом, не достигнут менее агрессивную среду тонкого кишечника, в которой из липосомальной композиции образуются с минимальным риском разрушения под действием окружающей среды живого организма липосомы, позволяющие доставлять биологически активные вещества, содержащиеся в них, непосредственно внутрь клетки.

[00024] Причем относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%. Это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции.

[00025] Таким образом, заявляемая липосомальная композиция представляет собой сухой порошок или сухие гранулы, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образует липосомы (липосомальные везикулы). В связи с этим, настоящая липосомальная композиция является наиболее перспективной для коммерческого применения.

[00026] Размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ может составлять 50 – 500 мкм, это способствует повышению растворимости композиции порошкообразных биологически активных веществ при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме животного или человека, что, соответственно, дополнительно увеличивает биодоступность биологически активных веществ.

[00027] В качестве биологически активных веществ в составе липосомальной композиции могут использоваться гидрофильные биологически активные вещества или

липофильные биологически активные вещества, или их смесь. Это позволяет улучшить биодоступность и стабильность физических, химических и биологических свойств не только гидрофильных биологически активных веществ, но и липофильных биологически активных веществ.

[00028] Фосфолипидный компонент – это обязательный и необходимый компонент для формирования липосом, которые в данном случае образуются при гидратации или контакте с биологическими жидкостями настоящей липосомальной композиции. К тому же фосфолипидный компонент является эмульгатором, который стабилизирует эмульсию, получаемую при гидратации или контакте с биологическими жидкостями настоящей липосомальной композиции. В связи с этим, в качестве фосфолипидного компонента в составе липосомальной композиции может использоваться соевый лецитин и/или яичный лецитин, и/или подсолнечный лецитин, и/или фосфатидилхолин.

[00029] В качестве защитного компонента может использоваться растительная смола или моносахарид, или дисахарид, или полисахарид. Это позволяет защищать фосфолипидный слой, которым покрыты частицы композиции порошкообразных биологически активных веществ, от механических повреждений при транспортировке, а также предотвратить воздействие окружающей среды на фосфолипидный слой при хранении липосомальной композиции, исключить комкование и слипание покрытых фосфолипидным компонентом частиц, что позволяет сохранить увеличенные биодоступность и стабильность физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00030] Дополнительно может использоваться порошкообразный антислеживающий компонент в составе липосомальной композиции в количестве 1 – 5 мас.% от общей массы композиции. В качестве антислеживающего компонента может использоваться диоксид кремния и/или ортофосфат кальция, и/или стеарат кальция. Это позволяет сохранить сыпучесть липосомальной композиции, предотвратить комкование и слипание частиц липосомальной композиции при хранении.

[00031] Сущность заявляемого способа получения липосомальной композиции заключается в том, что наносят фосфолипидное покрытие на поверхности сухих частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ в псевдооживленном слое путем распыления водной эмульсии фосфолипидного компонента. Покрытие фосфолипидным компонентом частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ повышает биодоступность и стабильность физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ. Далее, сушат покрытые фосфолипидным компонентом частицы композиции порошкообразных биологически

активных веществ. Затем наносят защитное покрытие на поверхности сухих частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом, в псевдооживленном слое путем распыления раствора защитного компонента для защиты фосфолипидной пленки от воздействий окружающей среды и механических повреждений. После, сушат покрытые защитным компонентом и фосфолипидным компонентом частицы композиции порошкообразных биологически активных веществ.

[00032] Более конкретно, способ получения липосомальной композиции, содержащей порошкообразный компонент, фосфолипидный компонент, защитный компонент, где в качестве порошкообразного компонента используют композицию порошкообразных биологически активных веществ, заключается в том, что изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента; подготавливают порошкообразный компонент таким образом, что его относительная влажность составляет не более 10%; наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента; сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом; изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента; наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, покрытые фосфолипидным компонентом, путем распыления 20 – 40% раствор защитного компонента; сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом и защитным компонентом. Причем толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ.

[00033] Сочетание композиции порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидного компонента, защитного компонента в составе липосомальной композиции обеспечивает повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00034] Сначала по способу получения липосомальной композиции изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента для ее нанесения на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента. Изготовление 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента позволяет использовать фосфолипидные компоненты с высокой температурой плавления для изготовления липосомальной композиции, это способствует повышению биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00035] Затем подготавливают порошкообразный компонент таким образом, что его относительная влажность составляет не более 10%. Указанная подготовка способствует улучшению равномерности распределения фосфолипидного компонента по поверхностям частиц порошкообразного активного компонента.

[00036] Далее, наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента. Это обеспечивает образование тонкого, равномерного фосфолипидного покрытия на поверхностях указанных частиц.

[00037] После, сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом. Это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом, благодаря удалению избыточной влажности из липосомальной композиции, обеспеченной нанесением водной эмульсии фосфолипидного компонента на частицы порошкообразного компонента.

[00038] Затем изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента, это позволяет наносить распылением указанный раствор на покрытые фосфолипидным компонентом частицы для его равномерного распределения по поверхностям указанных частиц.

[00039] После наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, покрытые фосфолипидным компонентом, путем распыления 20 – 40% раствор защитного компонента. Это способствует образованию тонкого, равномерного покрытия из защитного компонента на поверхностях указанных частицах.

[00040] Далее, сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом и защитным компонентом, это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом и защитным компонентом, при хранении благодаря удалению избыточной влажности из липосомальной композиции, обеспеченной нанесением раствора защитного компонента на частицы, покрытые фосфолипидным компонентом.

[00041] Причем толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ. Покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом позволяет улучшить всасывание и прохождение через биологические мембраны биологически активных веществ, защищает их от

метаболизма, улучшает профиль тканевого распределения биологически активных веществ, а также усиливает их проницаемость в клетку. Изменение толщины покрытия фосфолипидным компонентом указанных частиц в указанном диапазоне позволяет регулировать скорость высвобождения биологически активных веществ липосомальной композиции. Толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает повышение стабильности физических, химических, биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ. Это происходит в результате того, что покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом при указанном диапазоне толщины выполняет защитную функцию биологически активных веществ до тех пор, пока покрытые фосфолипидным компонентом частицы не достигнут менее агрессивную среду тонкого кишечника, в которой из липосомальной композиции образуются с минимальным риском разрушения под действием окружающей среды живого организма липосомальные везикулы, позволяющие доставлять биологически активные вещества, содержащиеся в них, непосредственно внутрь клетки.

[00042] Таким образом, заявляемый способ получения липосомальной композиции характеризуется высокой воспроизводимостью процесса изготовления композиции без строгого фракционного отбора частиц по размерам. Согласно заявляемому способу получения липосомальной композиции изготавливают сухой порошок или сухие гранулы липосомальной композиции, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образует липосомы (липосомальные везикулы). В связи с этим, настоящая липосомальная композиция является наиболее перспективной для коммерческого применения.

[00043] Могут изготавливать 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента путем смешивания фосфолипидного компонента с очищенной водой при температуре, составляющей 40 – 80°C. Использование очищенной воды для изготовления водной эмульсии фосфолипидного компонента исключает попадание в состав липосомальной композиции различных бактерий и вирусов, обеспечивая безопасность употребления липосомальной композиции. Смешивание фосфолипидного компонента с очищенной водой при температуре, составляющей 40 – 80°C, позволяет изготовить текучую гетерогенную эмульсию с гомогенно распределенным в ней фосфолипидным компонентом, это обеспечивает равномерность распределения водной эмульсии фосфолипидного компонента при ее распылении по поверхностям частиц

порошкообразного компонента. Равномерность распределения фосфолипидного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента способствует дополнительно повышению биодоступности и стабильности физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ.

[00044] Предварительно перед нанесением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента могут осуществлять отбор частиц порошкообразного компонента путем пропускания их через сито с диаметром отверстий не больше 500 мкм. Отбор частиц порошкообразного компонента, размер которых составляет не больше 500 мкм, позволяет повысить растворимость композиции порошкообразных биологически активных веществ при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме животного или человека, что, соответственно, дополнительно увеличивает биодоступность биологически активных веществ.

[00045] Наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, температура которых может составлять 30 – 45°C, путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента, указанный температурный диапазон обусловлен термолабильностью применяемой композиции порошкообразных биологически активных веществ.

[00046] При распылении температура 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента может составлять 35 – 60°C. В указанном температурном диапазоне водная эмульсия фосфолипидного компонента пластична и обладает текучестью, что позволяет ее наносить распылением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента.

[00047] Скорость распыления могут изменять от 300 мл/мин до 1000 мл/мин таким образом, что при увеличении массы порошкообразного компонента на 1 – 3 мас.% могут увеличивать скорость распыления на 10 – 20%. Это обеспечивает равномерное распределение фосфолипидного компонента и защитного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента, что способствует повышению стабильности физических, химических и биологических свойств и увеличению биодоступности биологически активных веществ липосомальной композиции.

[00048] Распыление могут осуществлять прямоточно. Прямоточное распыление улучшает равномерность распределения фосфолипидного компонента и защитного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента, что дополнительно способствует повышению стабильности физических, химических и биологических свойств и увеличению биодоступности биологически активных веществ липосомальной композиции.

[00049] Распыление могут осуществлять через сопла распылительных форсунок. Это позволяет регулировать скорость распыления водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента и толщину фосфолипидного покрытия и защитного покрытия частиц порошкообразного компонента, а также обеспечивает постоянство угла распыления и размера капель водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента. Постоянство угла распыления и размера капель водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента обеспечивает воспроизводимость изготовления липосомальной композиции. При этом диаметр сопла может составлять 0.2 – 1 мм, а расстояние от сопла до поверхностного слоя псевдооживленных частиц порошкообразного компонента могут изменять от 80 см до 200 см.

[00050] Осуществляют сушку таким образом, что относительная влажность липосомальной композиции может составлять не более 10%. Это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции.

[00051] Осуществляют сушку путем подачи сжатого газа, температура которого может составлять 50 – 80°C, при этом в качестве сжатого газа могут использовать сжатый воздух. При указанном температурном диапазоне содержащаяся вода в фосфолипидном покрытии и защитном покрытии испаряется, а указанные покрытия частиц порошкообразного компонента затвердевают и фиксируются на указанных частицах.

[00052] Могут изготавливать 20 – 40% раствор защитного компонента путем смешивания защитного компонента с очищенной водой, обеспечивая растворение компонента в воде. Использование очищенной воды для изготовления раствора защитного компонента исключает попадание в состав липосомальной композиции различных бактерий и вирусов, обеспечивая безопасность употребления липосомальной композиции. Смешивание защитного компонента с очищенной водой позволяет изготовить однородный раствор, это дополнительно обеспечивает равномерность распределения раствора защитного компонента при его распылении на частицах порошкообразного компонента, покрытых фосфолипидным компонентом. Это необходимо для формирования защитного слоя от механических повреждений и от воздействий окружающей среды частиц порошкообразного компонента, покрытых фосфолипидным компонентом. Это, в свою очередь, обеспечивает сохранение повышенной стабильности физических, химических и биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции.

[00053] Дополнительно в составе липосомальной композиции могут использовать порошкообразный антислеживающий компонент. Это позволяет сохранить сыпучесть липосомальной композиции, предотвратить ее комкование и слипание.

[00054] Также технический результат достигается способом применения липосомальной композиции, по которому изготавливают липосомальную композицию по описанному выше способу; капсулируют и/или таблетуют липосомальную композицию, и/или изготавливают из липосомальной композиции порошок для получения суспензии из указанной композиции для перорального применения. Это обеспечивает удобство применения липосомальной композиции, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями самопроизвольно образует липосомы (липосомальные везикулы).

Подробное описание

[00055] В приведенном ниже подробном описании реализации изобретения приведены многочисленные детали реализации, призванные обеспечить отчетливое понимание настоящего изобретения. Однако, квалифицированному в предметной области специалисту очевидно, каким образом можно использовать настоящее изобретение, как с данными деталями реализации, так и без них. В других случаях, хорошо известные методы, процедуры и компоненты не описаны подробно, чтобы не затруднять излишнее понимание особенностей настоящего изобретения.

[00056] Кроме того, из приведенного изложения ясно, что изобретение не ограничивается приведенной реализацией. Многочисленные возможные модификации, изменения, вариации и замены, сохраняющие суть и форму настоящего изобретения, очевидны для квалифицированных в предметной области специалистов.

[00057] Наиболее перспективными для коммерческого применения формами биологически активных добавок являются те, что представляют собой сухие липосомальные композиции, которые при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образуют липосомальные везикулы (липосомы). Их перспективность для коммерческого применения обусловлена тем, что пролипосомы обладают стабильностью физических, химических и биологических свойств при их длительном сроке хранения, а также позволяют достичь высокой эффективности нагрузки действующим веществом за счет увеличения биодоступности содержащихся в них биологически активных веществ.

[00058] Заявляемая липосомальная композиция содержит композицию порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный компонент,

защитный компонент при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %: композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95; фосфолипидный компонент 2 – 15; защитный компонент 3 – 10.

[00059] Композиция порошкообразных биологически активных веществ является важной составляющей липосомальной композиции, указанная композиция необходима для того, чтобы организм получал необходимый набор питательных веществ для поддержания своей жизнедеятельности. Биологически активные вещества предпочтительно обладают фармацевтической, нутрицевтической, диетической и/или лечебно-профилактической активностью. В качестве биологически активных веществ, обладающих фармацевтической, нутрицевтической, диетической и/или лечебно-профилактической активностью, могут использоваться витамины, минералы и другие вещества с питательной и/или физиологической активностью, в том числе, незаменимые аминокислоты, разветвленные аминокислоты, пептиды, растительные экстракты (например, флавоноиды, воски, полифенолы).

[00060] Использование фосфолипидного компонента в составе липосомальной композиции обусловлено по ряду причин: он нетоксичен, соответственно, он не оказывает негативного воздействия на живой организм; фосфолипидный компонент является биodeградируемым, не вызывает аллергических реакций при попадании в живой организм. Основным преимуществом использования фосфолипидного компонента в составе липосомальной композиции является его способность к эмульгированию и диспергированию при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного с образованием липосом. Указанная особенность фосфолипидного компонента, имеющего высокое сродство к мембранам клеток благодаря строению и составу, позволяет доставлять вещества, содержащиеся внутри фосфолипидного компонента, непосредственно внутрь клетки. В качестве фосфолипидного компонента в составе липосомальной композиции может использоваться соевый лецитин и/или яичный лецитин, и/или подсолнечный лецитин, и/или фосфатидилхолин, и/или фосфатидная кислота, и/или фосфатидилглицерин, и/или фосфатидилэтаноламин, и/или фосфатидилинозин, и/или фосфатидилсерин, и/или плазмалогены, и/или сфингомиелин. Наиболее экономичным, безопасным и стабильным с производственной точки зрения в качестве фосфолипидного компонента является соевый лецитин.

[00061] Наличие защитного компонента необходимо для формирования защитного слоя покрытых фосфолипидным компонентом частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, тем самым защищая фосфолипидное покрытие

указанных частиц от воздействий окружающей среды, включая окисление воздухом, и от механических повреждений, например, при транспортировке. В качестве защитного компонента может использоваться растительная смола или моносахарид, или дисахарид, или полисахарид. Предпочтительно в качестве растительной смолы используется гуммиарабик, камедь рожкового дерева, каррагинан. В качестве моносахарида предпочтительно применяется рибоза, глюкоза, манноза, галактоза. Предпочтительно в качестве дисахарида используется палатиноза, лактоза. В качестве полисахарида предпочтительно применяется мальтодекстрин, инулин, метилцеллюлоза.

[00062] Сочетание композиции порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидного компонента, защитного компонента в составе липосомальной композиции при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %: композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95; фосфолипидный компонент 2 – 15; защитный компонент 3 – 10, обеспечивает повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00063] При этом толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ. В случае, если толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет меньше 5%, то снижается инкапсулирующая способность липосом, образующихся из липосомальной композиции, ухудшается биодоступность биологически активных веществ. В случае, если толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет больше 20%, то образующаяся толстая оболочка из фосфолипида препятствует гидратации частиц липосомальной композиции. Это значительно затрудняет самосборку липосом при гидратации или контакте с биологическими жидкостями липосомальной композиции. Толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает улучшение всасывания и прохождения через биологические мембраны биологически активных веществ, защищает их от метаболизма, улучшает профиль тканевого распределения биологически активных веществ, а также усиливает их проницаемость в клетку. Изменение толщины покрытия фосфолипидным компонентом в указанном диапазоне позволяет регулировать скорость высвобождения биологически активных веществ. Толщина покрытия частиц

композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает повышение стабильности физических, химических, биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ. Это достигается за счет того, что покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом при указанном диапазоне толщины выполняет защитную функцию указанных частиц до тех пор, пока частицы указанной композиции, покрытые фосфолипидным компонентом, не достигнут менее агрессивную среду тонкого кишечника, в которой из липосомальной композиции образуются с минимальным риском разрушения под действием окружающей среды живого организма липосомы, позволяющие доставлять биологически активные вещества, содержащиеся в них, непосредственно внутрь клетки. Толщина покрытия защитным компонентом частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом, предпочтительно составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ. Это позволяет сохранять улучшенную биодоступность и стабильность физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00064] Причем относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%. В случае, если относительная влажность липосомальной композиции составляет более 10%, тогда избыточная влажность композиции приводит к ее ускоренной порче, то есть снижается стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции, а также избыточная влажность композиции приводит к слипанию и комкованию ее частиц, это приводит к невозможности точного дозирования липосомальной композиции при ее размещении, например, в капсулы или саше. Относительная влажность липосомальной композиции, составляющая не более 10%, позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции, а также обеспечивает точное дозирование липосомальной композиции при ее размещении, например, в капсулы или саше.

[00065] Размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ может составлять меньше 50 мкм, 50 – 500 мкм или больше 500 мкм. В случае, если размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет меньше 50 мкм, то повышается риск нежелательных реакций в организме

человека или животного на перорально принятые биологически активные вещества. В случае, если размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет больше 500 мкм, то снижается площадь активной поверхности частиц композиции указанных веществ, что приводит к уменьшению биодоступности биологически активных веществ липосомальной композиции. Размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ предпочтительно составляет 50 – 500 мкм, это способствует повышению растворимости композиции порошкообразных биологически активных веществ при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме животного или человека, что, соответственно, дополнительно увеличивает биодоступность биологически активных веществ без риска нежелательных реакций на них.

[00066] В качестве биологически активных веществ в составе липосомальной композиции могут использоваться гидрофильные биологически активные вещества или липофильные биологически активные вещества, или их смесь. Это позволяет улучшить биодоступность и стабильность физических, химических и биологических свойств не только гидрофильных биологически активных веществ, но и липофильных биологически активных веществ. Например, процентное соотношение масс гидрофильных и липофильных биологически активных веществ от общей массы липофильных и гидрофильных биологически активных веществ может составлять 90 : 10 – 70 : 30.

[00067] Дополнительно может использоваться порошкообразный антислеживающий компонент в составе липосомальной композиции. Предпочтительно используется порошкообразный антислеживающий компонент в составе липосомальной композиции в количестве 1 – 5 мас.% от общей массы композиции. В качестве антислеживающего компонента может использоваться диоксид кремния и/или ортофосфат кальция, и/или стеарат кальция. Это позволяет сохранить сыпучесть липосомальной композиции, предотвратить ее комкование и слипание. Размер частиц порошкообразного антислеживающего компонента может составлять 50 – 500 мкм.

[00068] Для лучшего понимания настоящего изобретения в отношении липосомальной композиции в приведенных ниже примерах 1 – 4 и Таблице 1 описаны используемые компоненты, их соотношение в составе липосомальной композиции, которые иллюстрируют, но не ограничивают предлагаемое изобретение.

[00069] Пример 1. Для изготовления липосомальной композиции используются композиция порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный и защитный компоненты. Композиция порошкообразных биологически активных веществ содержит смесь А, включающую порошкообразные холин битартрат, уридин 5-

монофосфат и поликозанол, при этом процентное соотношение масс порошкообразных холина битартрата, уридин 5-монофосфата, поликозанола от общей массы композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет 53 : 30 : 17. В качестве фосфолипидного компонента используется соевый лецитин. В качестве защитного компонента используется растительная смола, более конкретно, гуммиарабик. Соотношение компонентов липосомальной композиции к общей массе композиции приведено в Таблице 1.

[00070] Пример 2. Для изготовления липосомальной композиции используются аналогичные компоненты, что и в примере 1, за исключением смеси, содержащейся в композиции порошкообразных биологически активных веществ. Композиция порошкообразных биологически активных веществ содержит смесь В, включающую порошкообразные аскорбиновую кислоту, аскорбат кальция, аскорбил пальмитат, при этом процентное соотношение масс порошкообразных аскорбиновой кислоты, аскорбата кальция, аскорбил пальмитата от общей массы композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет 38 : 32 : 30. Соотношение компонентов липосомальной композиции к общей массе композиции приведено в Таблице 1.

[00071] Пример 3. Для изготовления липосомальной композиции используются аналогичные компоненты, что и в примере 1, за исключением смеси, содержащейся в композиции порошкообразных биологически активных веществ. Композиция порошкообразных биологически активных веществ содержит смесь С, включающую порошкообразные аминокислоты L-триптофан, 5-гидрокситриптофан и экстракт шафрана, при этом процентное соотношение масс порошкообразных аминокислот L-триптофана, 5-гидрокситриптофана и экстракта шафрана от общей массы композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет 61 : 30 : 9. Соотношение компонентов липосомальной композиции к общей массе композиции приведено в Таблице 1.

[00072] Пример 4. Для изготовления липосомальной композиции используются аналогичные компоненты, что и в примере 1, за исключением смеси, содержащейся в композиции порошкообразных биологически активных веществ. Композиция порошкообразных биологически активных веществ содержит смесь D, включающую порошкообразные аминокислоты γ -аминомасляную кислоту, L-теанин и комплекс витаминов группы В (В3, В2, В6), экстракт лаванды, при этом процентное соотношение масс порошкообразных γ -аминомасляной кислоты, L-теанина, комплекса витаминов группы В (В3, В2, В6), экстракта лаванды от общей массы композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет 56 : 29 : 1 : 14. Соотношение компонентов липосомальной композиции к общей массе композиции приведено в Таблице 1.

Состав и количество компонентов липосомальной композиции

Номер примера	Композиция порошкообразных БАВ		Фосфолипидный компонент		Защитный компонент	
	Название	Кол - во, мас.%	Название	Кол - во, мас.%	Название	Кол - во, мас.%
1	Смесь А	92	Соевый лецитин	3	Гуммиарабик	5
2	Смесь В	85	Соевый лецитин	10	Гуммиарабик	5
3	Смесь С	80	Соевый лецитин	12	Гуммиарабик	8
4	Смесь D	80	Соевый лецитин	13	Гуммиарабик	7

Примечание*: БАВ – биологически активные вещества.

[00073] В примерах 1 – 4 толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, а относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%.

[00074] Таким образом, заявляемая липосомальная композиция представляет собой сухой порошок или сухие гранулы, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образует липосомы (липосомальные везикулы). В связи с этим, настоящая липосомальная композиция является наиболее перспективной для коммерческого применения.

[00075] Образование липосом при гидратации настоящей липосомальной композиции оценивают, например, методом световой микроскопии в темном или фазово-контрастном режимах. Навеска 20 – 50 мг настоящей липосомальной композиции растворяется в дистиллированной воде, объем которой составляет 1 – 2 мл, при растворении допускается небольшое встряхивание получаемой суспензии. При наличии слабо или плохо растворимых веществ проводят центрифугирование суспензии при оборотах, которые не превышают 2000 об/мин. Размер липосом, образующихся из липосомальных композиций, состав которых описан в примерах 1 – 4, составляет 0.2 – 25 мкм.

[00076] Описан способ получения липосомальной композиции, содержащей порошкообразный компонент, фосфолипидный компонент, защитный компонент, где в качестве порошкообразного компонента используют композицию порошкообразных биологически активных веществ.

[00077] Сочетание композиции порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидного компонента, защитного компонента в составе липосомальной композиции обеспечивает повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ. Липосомальная композиция предпочтительно содержит композицию порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный компонент, защитный компонент при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %: композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95; фосфолипидный компонент 2 – 15; защитный компонент 3 – 10.

[00078] Сначала по способу получения липосомальной композиции изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента для ее нанесения на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента. Указанная концентрация водной эмульсии фосфолипидного компонента позволяет регулировать толщину покрытия частиц порошкообразного компонента фосфолипидным компонентом в диапазоне, который составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц порошкообразного компонента, где в качестве порошкообразного компонента используют композицию порошкообразных биологически активных веществ. К тому же изготовление 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента позволяет использовать фосфолипидные компоненты с высокой температурой плавления для изготовления липосомальной композиции, это способствует повышению биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[00079] Затем по способу получения липосомальной композиции подготавливают порошкообразный компонент таким образом, что его относительная влажность составляет не более 10%. Это необходимо для того, чтобы избыточная влага, содержащаяся в порошкообразном активном компоненте, не препятствовала последующим описанным технологическим этапам получения липосомальной композиции. Например, избыточная влага, содержащаяся в порошкообразном компоненте, препятствует равномерному нанесению фосфолипидного компонента на частицы порошкообразного компонента, что, соответственно, приводит к ухудшению биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ. Указанная подготовка порошкообразного компонента, в которой его относительная влажность

составляет не более 10%, способствует улучшению равномерности распределения фосфолипидного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента.

[00080] Далее, наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента. Давление при распылении предпочтительно составляет 0.1 – 0.5 МПа. Нанесение указанной водной эмульсии на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента осуществляют в герметичном сосуде, например, в контейнере. При этом объем загрузки порошкообразного компонента в герметичный сосуд составляет от 15% до 90% от номинальной емкости сосуда. Нанесение на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента обеспечивает образование тонкого, равномерного фосфолипидного покрытия на поверхностях указанных частиц. Нанесение покрытия из фосфолипидного компонента на поверхности частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ могут осуществлять распылением снизу или распылением сверху в псевдооживленном слое. Нанесение фосфолипидного покрытия распылением сверху снижает эффективность покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, так как при распылении сверху частицы взаимодействуют между собой, что инициирует агрегацию частиц и их грануляцию, а при распылении снизу происходит инкапсуляция (покрытие) индивидуальных частиц, исключая их слипание. В связи с этим предпочтительно фосфолипидное покрытие наносить распылением снизу.

[00081] После, сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом. Это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом, например, при хранении, благодаря удалению из них избыточной влажности, обеспеченной нанесением водной эмульсии фосфолипидного компонента на частицы порошкообразного компонента.

[00082] Затем изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента, это позволяет наносить распылением указанный раствор на покрытые фосфолипидным компонентом частицы для его равномерного распределения по поверхностям указанных частиц. Указанная концентрация водной эмульсии фосфолипидного компонента позволяет регулировать толщину покрытия указанных частиц защитным компонентом в диапазоне, который предпочтительно составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц порошкообразного компонента.

[00083] После по способу получения липосомальной композиции наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, покрытые фосфолипидным компонентом, путем распыления 20 – 40% раствор защитного компонента. Это способствует образованию тонкого, равномерного покрытия из защитного компонента на поверхностях указанных частиц. Нанесение покрытия из защитного компонента на поверхности частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом, могут осуществлять распылением снизу или распылением сверху в псевдооживленном слое. Нанесение защитного покрытия распылением сверху снижает эффективность покрытия указанных частиц, так как при распылении сверху частицы взаимодействуют между собой, что инициирует агломерацию частиц и их грануляцию, а при распылении снизу происходит инкапсуляция (покрытие) индивидуальных частиц, исключая их слипание. В связи с этим предпочтительно защитное покрытие наносить распылением снизу.

[00084] Далее, сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом и защитным компонентом, это позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, покрытых фосфолипидным компонентом и защитным компонентом, например, при хранении, благодаря удалению избыточной влажности из липосомальной композиции, обеспеченной нанесением раствора защитного компонента на частицы, покрытые фосфолипидным компонентом.

[00085] Причем толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ. В случае, если толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет меньше 5%, то снижается инкапсулирующая способность липосом, образующихся из липосомальной композиции, ухудшается биодоступность биологически активных веществ. В случае, если толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет больше 20%, то образующаяся толстая оболочка из фосфолипида препятствует гидратации частиц липосомальной композиции. Это значительно затрудняет самосборку липосом при гидратации или контакте с биологическими жидкостями липосомальной композиции. Толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает улучшение всасывания

и прохождения через биологические мембраны биологически активных веществ, защищает их от метаболизма, улучшает профиль тканевого распределения биологически активных веществ, а также усиливает их проницаемость в клетку. Изменение толщины покрытия фосфолипидным компонентом в указанном диапазоне позволяет регулировать скорость высвобождения биологически активных веществ. Толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом, составляющая 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, обеспечивает повышение стабильности физических, химических, биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ. Это достигается за счет того, что покрытие частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом при указанном диапазоне толщины выполняет защитную функцию указанных частиц до тех пор, пока частицы указанной композиции, покрытые фосфолипидным компонентом, не достигнут менее агрессивную среду тонкого кишечника, в которой из липосомальной композиции образуются с минимальным риском разрушения под действием окружающей среды живого организма липосомы, позволяющие доставлять биологически активные вещества, содержащиеся в них, непосредственно внутрь клетки.

[00086] Таким образом, заявляемый способ получения липосомальной композиции характеризуется высокой воспроизводимостью процесса изготовления композиции без строгого фракционного отбора частиц по размерам. Согласно заявляемому способу получения липосомальной композиции изготавливают сухой порошок или сухие гранулы липосомальной композиции, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями в организме человека или животного самопроизвольно образует липосомы. В связи с этим, настоящая липосомальная композиция является наиболее перспективной для коммерческого применения.

[00087] Могут изготавливать 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента путем смешивания фосфолипидного компонента с водой при температуре, составляющей 20 – 35°C, 40 – 80°C или больше 80°C. В случае, если смешивают фосфолипидный компонент с водой при температуре, которая составляет меньше 40°C, то фосфолипидный компонент не образует гомогенной эмульсии, что приводит к неравномерному распределению водной эмульсии фосфолипидного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента. В случае, если смешивают фосфолипидный компонент с водой при температуре, которая составляет больше 80°C, то происходит изменение физико-химических свойств фосфолипидного компонента,

фосфолипидная эмульсия темнеет и окисляется, это приводит к потере способности фосфолипидного компонента образовывать липосомы. Предпочтительно изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента путем смешивания фосфолипидного компонента с очищенной водой при температуре, составляющей 40 – 80°C, при этом возможен только кратковременный нагрев до температуры 80°C. При этом предпочтительно скорость смешивания очищенной воды и фосфолипидного компонента составляет 60 – 80 об/мин, где смешивание могут осуществлять с помощью лопастных мешалок. Использование очищенной воды для изготовления водной эмульсии фосфолипидного компонента исключает попадание в состав липосомальной композиции различных бактерий и вирусов, обеспечивая безопасность употребления липосомальной композиции. Смешивание фосфолипидного компонента с очищенной водой при температуре, составляющей 40 – 80°C, позволяет изготовить текучую гетерогенную эмульсию с гомогенно распределенным в ней фосфолипидным компонентом, это обеспечивает равномерность распределения водной эмульсии фосфолипидного компонента при ее нанесении на поверхностях частиц порошкообразного компонента.

[00088] Предварительно перед нанесением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента могут осуществлять отбор частиц порошкообразного компонента путем пропускания их через сито. Предпочтительно использовать сито с диаметром отверстий не больше 500 мкм. В случае, если размер частиц порошкообразного компонента составляет больше 500 мкм, то снижается площадь активной поверхности частиц порошкообразного компонента, что приводит к снижению биодоступности порошкообразных компонентов липосомальной композиции, а именно, композиции порошкообразных биологически активных веществ. Отбор частиц порошкообразного компонента, размер которых составляет не больше 500 мкм, позволяет повысить растворимость биологически активных веществ при гидратации или при контакте с биологическими жидкостями в организме животного или человека, что, соответственно, дополнительно увеличивает биодоступность биологически активных веществ.

[00089] Наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, температура которых может составлять 30 – 45°C, путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента, указанный температурный диапазон обусловлен термолабильностью применяемой композиции порошкообразных биологически активных веществ, это дополнительно способствует повышению стабильности физических,

химических и биологических свойств и увеличению биодоступности биологически активных веществ липосомальной композиции.

[00090] При распылении температура 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента предпочтительно составляет 35 – 60°C. Указанный температурный диапазон водной эмульсии фосфолипидного компонента обусловлен тем, что в этом температурном диапазоне эмульсия пластична и обладает текучестью, что позволяет ее наносить распылением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента.

[00091] Скорость распыления могут изменять от 300 мл/мин до 1000 мл/мин таким образом, что при увеличении массы порошкообразного компонента на 1 – 3 мас.% могут увеличивать скорость распыления на 10 – 20%. Это обеспечивает равномерное распределение фосфолипидного компонента и защитного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента, что способствует повышению стабильности физических, химических и биологических свойств и увеличению биодоступности биологически активных веществ липосомальной композиции.

[00092] Распыление могут осуществлять прямоточно или по касательной. Однако, распыление по касательной обладает низкой эффективностью, приводящей к неравномерному распределению эмульсии и раствора по поверхностям частиц порошкообразного компонента, к тому же распыление по касательной приводит к потере части распыляемого вещества, что увеличивает затраты на производство. Предпочтительно распыление осуществляют прямоточно. Под прямоточным распылением подразумевается нанесение распылением веществ в восходящем потоке частиц порошкообразного компонента, то есть капли распыляемого вещества и частицы порошкообразного компонента движутся параллельно. Прямоточное распыление улучшает равномерность распределения фосфолипидного компонента и защитного компонента по поверхностям частиц порошкообразного компонента, а именно, композиции порошкообразных биологически активных веществ.

[00093] Предпочтительно распыление осуществляют через сопла распылительных форсунок, при этом количество сопел может составлять 1 – 5. Это позволяет регулировать скорость распыления водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента и толщину фосфолипидного покрытия и защитного покрытия частиц порошкообразного компонента, а также обеспечивает постоянство угла распыления и размера капель водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента. Постоянство угла распыления и размера капель водной эмульсии фосфолипидного компонента и раствора защитного компонента обеспечивает воспроизводимость изготовления липосомальной композиции. При этом диаметр сопла

может составлять 0.2 – 1 мм, а расстояние от сопла до поверхностного слоя псевдооживленных частиц порошкообразного компонента могут изменять от 80 см до 200 см.

[00094] Осуществляют сушку таким образом, что относительная влажность липосомальной композиции предпочтительно составляет не более 10%. В случае, если относительная влажность липосомальной композиции составляет более 10%, тогда избыточная влажность композиции приводит к ее ускоренной порче, то есть снижается стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции, а также избыточная влажность композиции приводит к слипанию и комкованию ее частиц, это приводит к невозможности точного дозирования липосомальной композиции при ее размещении, например, в капсулы или саше. Относительная влажность липосомальной композиции, составляющая не более 10%, позволяет повысить стабильность физических, химических и биологических характеристик биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции, а также обеспечивает точное дозирование липосомальной композиции при ее размещении, например, в капсулы или саше.

[00095] Осуществляют сушку путем подачи сжатого газа, температура которого предпочтительно составляет 50 – 80°C. Объемный расход подачи сжатого газа может составлять 2000 – 4000 м³/ч. В качестве сжатого газа могут использовать сжатый воздух. При указанном температурном диапазоне содержащаяся вода в фосфолипидном покрытии и защитном покрытии испаряется, а указанные покрытия частиц порошкообразного компонента затвердевают и фиксируются на указанных частицах.

[00096] Могут изготавливать 20 – 40% раствор защитного компонента путем смешивания защитного компонента с водой, обеспечивая растворение компонента в воде. Предпочтительно изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента путем смешивания защитного компонента с очищенной водой. Использование очищенной воды для изготовления раствора защитного компонента исключает попадание в состав липосомальной композиции различных бактерий и вирусов, обеспечивая безопасность употребления липосомальной композиции. Смешивание защитного компонента с очищенной водой позволяет изготовить гомогенный раствор, содержащий защитный компонент и воду, это дополнительно обеспечивает равномерность распределения раствора защитного компонента при его распылении на поверхностях частиц порошкообразного компонента, покрытых фосфолипидным компонентом. Это способствует формированию защитного слоя от воздействий окружающей среды и механических повреждений частиц порошкообразного компонента, покрытых

фосфолипидным компонентом. Это, в свою очередь, обеспечивает сохранение повышенной стабильности физических, химических и биологических свойств и биодоступности биологически активных веществ, содержащихся в липосомальной композиции.

[00097] Дополнительно в составе липосомальной композиции могут использовать порошкообразный антислеживающий компонент. Предпочтительно используют порошкообразный антислеживающий компонент в количестве 1 – 5 мас.% от общей массы липосомальной композиции. В одном варианте при подготовке порошкообразного компонента дополнительно к нему добавляют порошкообразный антислеживающий компонент для придания сыпучести композиции порошкообразных биологически активных веществ. В другом варианте порошкообразный антислеживающий компонент добавляют к частицам порошкообразного компонента, покрытым фосфолипидным и защитным компонентами. Это позволяет придать сыпучесть частицам липосомальной композиции и предотвратить их слипаемость на технологическом оборудовании.

[00098] Способ применения липосомальной композиции заключается в том, что изготавливают липосомальную композицию по описанному выше способу; капсулируют и/или таблетуют липосомальную композицию, и/или изготавливают из липосомальной композиции порошок для получения суспензии из указанной композиции для перорального применения. Причем предпочтительно липосомальную композицию капсулируют в желатиновые и/или целлюлозные капсулы. Это обеспечивает удобство применения липосомальной композиции, которая при гидратации или контакте с биологическими жидкостями самопроизвольно образует липосомы (липосомальные везикулы).

[00099] Таким образом, разработанный состав липосомальной композиции, способ ее получения и применения обеспечивают повышение биодоступности и стабильности физических, химических и биологических свойств биологически активных веществ.

[000100] В настоящих материалах заявки представлено предпочтительное раскрытие осуществления заявленного технического решения, которое не должно использоваться как ограничивающее иные, частные воплощения его реализации, которые не выходят за рамки запрашиваемого объема правовой охраны и являются очевидными для специалистов в соответствующей области техники.

Формула изобретения

1. Липосомальная композиция, содержащая композицию порошкообразных биологически активных веществ, фосфолипидный компонент, защитный компонент, при следующем соотношении компонентов к общей массе композиции, мас. %:

- композиция порошкообразных биологически активных веществ 80 – 95;
- фосфолипидный компонент 2 – 15;
- защитный компонент 3 – 10,

при этом толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ, а относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%.

2. Липосомальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что размер частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ составляет 50 – 500 мкм.

3. Липосомальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве биологически активных веществ используются гидрофильные биологически активные вещества или липофильные биологически активные вещества, или их смесь.

4. Липосомальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве фосфолипидного компонента используется соевый лецитин и/или яичный лецитин, и/или подсолнечный лецитин, и/или фосфатидилхолин.

5. Липосомальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве защитного компонента используется растительная смола или моносахарид, или дисахарид, или полисахарид.

6. Липосомальная композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно используется порошкообразный антислеживающий компонент в количестве 1 – 5 мас. % от общей массы липосомальной композиции.

7. Липосомальная композиция по п.6, отличающаяся тем, что в качестве антислеживающего компонента используется диоксид кремния и/или ортофосфат кальция, и/или стеарат кальция.

8. Способ получения липосомальной композиции, содержащей порошкообразный компонент, фосфолипидный компонент, защитный компонент, где в качестве порошкообразного компонента используют композицию порошкообразных биологически активных веществ, по которому:

- изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента;

- подготавливают порошкообразный компонент таким образом, что его относительная влажность составляет не более 10%;
- наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента;
- сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом;
- изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента;
- наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, покрытые фосфолипидным компонентом, путем распыления 20 – 40% раствор защитного компонента;
- сушат указанные частицы, покрытые фосфолипидным компонентом и защитным компонентом,

причем толщина покрытия частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ фосфолипидным компонентом составляет 5 – 20% от линейных размеров частиц композиции порошкообразных биологически активных веществ.

9. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что изготавливают 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента путем смешивания фосфолипидного компонента с очищенной водой при температуре, составляющей 40 – 80°C.

10. Способ получения липосомальной композиции по п. 8, отличающийся тем, что предварительно перед нанесением на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента путем распыления 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента осуществляют отбор частиц порошкообразного компонента путем пропускания их через сито с диаметром отверстий не больше 500 мкм.

11. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что наносят на псевдооживленные частицы порошкообразного компонента, температура которых составляет 30 – 45°C, путем распыления 2 – 15% водную эмульсию фосфолипидного компонента.

12. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что при распылении температура 2 – 15% водной эмульсии фосфолипидного компонента составляет 35 – 60°C.

13. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что скорость распыления изменяют от 300 мл/мин до 1000 мл/мин таким образом, что при увеличении массы порошкообразного компонента на 1 – 3 мас.% увеличивают скорость распыления на 10 – 20%.

14. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что распыление осуществляют прямоточно.
15. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что распыление осуществляют через сопла распылительных форсунок.
16. Способ получения липосомальной композиции по п.15, отличающийся тем, что диаметр сопла составляет 0.2 – 1 мм.
17. Способ получения липосомальной композиции по п.15, отличающийся тем, что расстояние от сопла до поверхностного слоя псевдооживленных частиц порошкообразного компонента составляет 80 – 200 см.
18. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что осуществляют сушку таким образом, что относительная влажность липосомальной композиции составляет не более 10%.
19. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что осуществляют сушку путем подачи сжатого газа, температура которого составляет 50 – 80°C.
20. Способ получения липосомальной композиции по п.19, отличающийся тем, что в качестве сжатого газа используют сжатый воздух.
21. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что изготавливают 20 – 40% раствор защитного компонента путем смешивания защитного компонента с очищенной водой.
22. Способ получения липосомальной композиции по п.8, отличающийся тем, что дополнительно в составе липосомальной композиции используют порошкообразный антислеживающий компонент.
23. Способ применения липосомальной композиции, по которому:
 - изготавливают липосомальную композицию по п. 8;
 - капсулируют и/или таблетуют липосомальную композицию, и/или изготавливают из липосомальной композиции порошок для получения суспензии из указанной композиции.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2024/050124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 9/727 (2006.01); A61K 47/24 (2006.01); B01J 13/02 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

E-Library, EAPATIS, Espacenet, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MANEA Ana-Maria et al. Green tea extract loaded into solid lipid nanoparticles. U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 76, Iss. 2, 2014, p.-136, Introduction	1-23
A	RU 2605616 C1 (ZAO INSTITUT EKSPERIMENTALNOI FARMAKOLOGII), 27.12.2016, the claims of the invention	1-23
A	TAORAN WANG et al. Development of "all natural" layer-by-layer redispersible solid lipid nanoparticles by nano spray drying technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 107, 2016, p. 273-285	1-23
A	GESZKE-MORITZ M., MORITZ M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. Materials Science and Engineering: C, Vol. 68, 2016, p. 982-994	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 September 2024 (02.09.2024)

Date of mailing of the international search report

10 October 2024 (10.10.2024)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2024/050124

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHKOLNIKOVA M.H., VORONOVA E.B. Mikrokapsulirovanie polifenolov kak sposob povysheniya ikh biodostupnosti v sostave pishchevykh sistem: obzor sovemennykh tekhnology. Industriya pitaniya, 2021, t. 6, No 2, p. 90-98	1-23

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2024/050124

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;"><i>A61K 9/127</i> (2006.01) <i>A61K 47/24</i> (2006.01) <i>B01J 13/02</i> (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																				
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A61K, B01J</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">E-Library, EAPATIS, Espacenet, Google Patents, PATENTSCOPE, PatSearch, PubMed</p>																				
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>MANEA Ana-Maria et al. Green tea extract loaded into solid lipid nanoparticles. U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 76, Iss. 2, 2014, p.-136, Introduction</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>RU 2605616 C1 (ЗАО ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ), 27.12.2016, формула изобретения</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>TAORAN WANG et al. Development of "all natural" layer-by-layer redispersible solid lipid nanoparticles by nano spray drying technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 107, 2016, p. 273-285</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>GESZKE-MORITZ M., MORITZ M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. Materials Science and Engineering: C, Vol. 68, 2016, p. 982-994</td> <td>1-23</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ШКОЛЬНИКОВА М.Н., ВОРОНОВА Е.В. Микрокапсулирование полифенолов как способ повышения их биодоступности в составе пищевых систем: обзор современных технологий. Индустрия питания, 2021, т. 6, No 2, с. 90-98</td> <td>1-23</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	MANEA Ana-Maria et al. Green tea extract loaded into solid lipid nanoparticles. U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 76, Iss. 2, 2014, p.-136, Introduction	1-23	A	RU 2605616 C1 (ЗАО ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ), 27.12.2016, формула изобретения	1-23	A	TAORAN WANG et al. Development of "all natural" layer-by-layer redispersible solid lipid nanoparticles by nano spray drying technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 107, 2016, p. 273-285	1-23	A	GESZKE-MORITZ M., MORITZ M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. Materials Science and Engineering: C, Vol. 68, 2016, p. 982-994	1-23	A	ШКОЛЬНИКОВА М.Н., ВОРОНОВА Е.В. Микрокапсулирование полифенолов как способ повышения их биодоступности в составе пищевых систем: обзор современных технологий. Индустрия питания, 2021, т. 6, No 2, с. 90-98	1-23
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																		
A	MANEA Ana-Maria et al. Green tea extract loaded into solid lipid nanoparticles. U.P.B. Sci. Bull., Series B, Vol. 76, Iss. 2, 2014, p.-136, Introduction	1-23																		
A	RU 2605616 C1 (ЗАО ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ), 27.12.2016, формула изобретения	1-23																		
A	TAORAN WANG et al. Development of "all natural" layer-by-layer redispersible solid lipid nanoparticles by nano spray drying technology. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol. 107, 2016, p. 273-285	1-23																		
A	GESZKE-MORITZ M., MORITZ M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: Composition, properties and therapeutic strategies. Materials Science and Engineering: C, Vol. 68, 2016, p. 982-994	1-23																		
A	ШКОЛЬНИКОВА М.Н., ВОРОНОВА Е.В. Микрокапсулирование полифенолов как способ повышения их биодоступности в составе пищевых систем: обзор современных технологий. Индустрия питания, 2021, т. 6, No 2, с. 90-98	1-23																		
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																				
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным		“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке		“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета					
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																			
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным																				
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке																				
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																			
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																			
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																			
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																				
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске																			
02 сентября 2024 (02.09.2024)	10 октября 2024 (10.10.2024)																			
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18	Уполномоченное лицо: Александрова А.В. Телефон № (8-499) 240-25-91																			