

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012123875/15, 03.12.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.12.2009

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.07.2012(86) Заявка РСТ:
CN 2009/075298 (03.12.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/066684 (09.06.2011)

Адрес для переписки:

191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат. пов. В.В.Дощечкиной

(71) Заявитель(и):

**ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ МЕДИЦИН КО.,
ЛТД. (CN),
ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)**

(72) Автор(ы):

**ТУН Синъюн (CN),
ЛЭЙ Гофэн (CN),
ЮЙ Чэнся (CN),
ЧЭНЬ Лян (CN)**(54) **ЛИПОСОМЫ ИРИНОТЕКАНА ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Липосомы иринотекана или иринотекана гидрохлорида, характеризующиеся тем, что эти липосомы содержат иринотекан или иринотекан гидрохлорид, нейтральный фосфолипид и холестерин, и массовое отношение холестерина к нейтральному фосфолипиду составляет 1:3-5.

2. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что массовое отношение нейтрального фосфолипида к иринотекану или иринотекану гидрохлориду составляет:

иринотекан или иринотекан гидрохлорид

1

нейтральный фосфолипид

2-5, предпочтительно 2,5-4

3. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что нейтральный фосфолипид включает гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин.

4. Липосомы по п.3, характеризующиеся тем, что нейтральный фосфолипид представляет собой гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин.

5. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что отношение холестерина к нейтральному фосфолипиду составляет 1:3,5-4,5, предпочтительно 1:4.

6. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что они получены способом ионного градиента.

7. Липосомы по п.6, характеризующиеся тем, что они имеют ионный градиент, образованный буфером между внутренней водной фазой и наружной водной фазой липосом, предпочтительно внутренняя водная фаза липосом имеет более высокую

ионную концентрацию, чем наружная водная фаза.

8. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что они дополнительно содержат липидное производное гидрофильного полимера, предпочтительно полиэтиленгликоль 2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE-PEG₂₀₀₀).

9. Липосомы по п.8, характеризующиеся тем, что массовое отношение липидного производного гидрофильного полимера к иринотекану или иринотекану гидрохлориду составляет 0,2-0,4.

10. Липосомы по любому из пп.1-9, характеризующиеся тем, что они дополнительно содержат заряженный фосфолипид, который выбран из группы, состоящей из дилауроилфосфатидилглицерина, дипальмитоилфосфатидилглицерина, дистеароилфосфатидилглицерина, димиристанфосфатидилглицерина, диолеиновой кислоты фосфатидилсерина, диолеилфосфатидилглицерина, дилауроилфосфатидной кислоты, димиристанфосфатидной кислоты, дистеароилфосфатидной кислоты и их смеси, и массовое отношение заряженного фосфолипида к нейтральному фосфолипиду составляет от 1:5 до 1:100.

11. Липосомы по п.1, характеризующиеся тем, что они содержат приведенные ниже массовые доли ингредиентов:

иринотекан гидрохлорид	1
гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин	3,4-3,8
полиэтиленгликоль 2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин	0,34-0,38
холестерин	0,8-0,95

и отношение холестерина к гидрогенизированному соевому фосфатидилхолину составляет 1:4.

12. Способ получения липосом по любому из пп.1-11, характеризующийся тем, что он включает приведенные ниже стадии:

1) получение ненагруженных липосом любым из следующих способов A-D:

а) растворение нейтрального фосфолипида и холестерина в безводном этаноле или в смешанном растворителе из безводного этанола и трет-бутилового спирта в соответствии с желаемой композицией, смешивание этой смеси с буфером с получением сырых ненагруженных липосом после удаления этанола путем перегонки при пониженном давлении, а затем получение ненагруженных липосом с желаемым размером частиц с использованием гомогенизатора высокого давления и/или экструзионного оборудования;

б) растворение нейтрального фосфолипида и холестерина в хлороформе или в смешанном растворителе хлороформ - метанол в соответствии с желаемой композицией, образование липидной пленки с помощью роторного испарителя, добавление буфера для гидратации с получением сырых ненагруженных липосом, а затем получение ненагруженных липосом с желаемым размером частиц с использованием гомогенизатора высокого давления и/или экструзионного оборудования;

с) смешивание нейтрального фосфолипида, холестерина и буфера в соответствии с желаемой композицией, затем получение ненагруженных липосом с желаемым размером частиц с использованием гомогенизатора высокого давления и/или экструзионного оборудования;

д) растворение нейтрального фосфолипида и холестерина в безводном этаноле или в смешанном растворителе из безводного этанола и трет-бутилового спирта в соответствии с желаемой композицией, смешивание этой смеси с буфером, а затем получение ненагруженных липосом с желаемым размером частиц путем использования гомогенизатора высокого давления и/или экструзионного оборудования;

2) создание ионного градиента между внутренней водной фазой и наружной водной

фазой ненагруженной липосомы: замещение наружной водной фазы ненагруженной липосомы с образованием ионного градиента между внутренней водной фазой и наружной водной фазой ненагруженной липосомы;

3) получение липосом, нагруженных лекарством: получение водного раствора иринотекана гидрохлорида, добавление его к дисперсии ненагруженных липосом с ионным градиентом, а затем инкубация этой дисперсии с получением липосомы, нагруженной лекарством, при нагревании и перемешивании.

13. Способ по п.12, характеризующийся тем, что после стадии 3) получения липосом, нагруженных лекарством, способ дополнительно включает стадию:

4) удаления свободного лекарства и концентрирование образца: добавление буферного раствора к липосомам иринотекана гидрохлорида, удаление не включенного лекарства путем использования устройства с тангенциальным потоком и концентрирование образца до соответствующего объема.

14. Способ по любому из пп.12 или 13, характеризующийся тем, что буфер выбран из группы, состоящей из буфера, содержащего соли ионов Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Li^+ , NH_4^+ , H^+ и их смеси.

15. Липосомная композиция для инъекций, содержащая липосомы иринотекана или иринотекана гидрохлорида по любому из пп.1-11.

16. Липосомная композиция по п.15, характеризующаяся тем, что дополнительно содержит стабилизатор, выбранный из группы, состоящей из этилендиаминтетрауксусной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты динатриевой соли, этилендиаминтетрауксусной кислоты двукальциевой соли и их смеси, предпочтительно этилендиаминтетрауксусной кислоты динатриевой соли; доля добавленного стабилизатора составляет от более 0 до 0,5% мас.об.

17. Липосомная композиция по п.15, характеризующаяся тем, что она представляет собой жидкую композицию для инъекций или лиофилизированный порошок для инъекций.

18. Липосомная композиция по п.15, характеризующаяся тем, что она содержит регулятор осмотического давления, выбранный из группы, состоящей из глюкозы, сахарозы, сорбита, маннита, хлорида натрия, глицерина, гистидина и его гидрохлорида, глицина и его гидрохлорида, лизина, серина, глутаминовой кислоты, аргинина, валина и их смеси; доля добавленного регулятора осмотического давления составляет от более 0 до 0,5% мас.об.

19. Липосомная композиция по п.15, характеризующаяся тем, что она дополнительно содержит антиоксидант, выбранный из группы, состоящей из водорастворимого антиоксиданта и жирорастворимого антиоксиданта, где жирорастворимый антиоксидант выбран из группы, состоящей из α -токоферола, α -токоферола сукцината, α -токоферола ацетата и их смеси, где водорастворимый антиоксидант выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, бисульфита натрия, сульфита натрия, пиросульфита натрия, L-цистеина и их смеси; доля добавленного антиоксиданта составляет от более 0 до 0,5% мас.об.

20. Липосомная композиция по п.17, характеризующаяся тем, что она представляет собой лиофилизированный порошок для инъекций, который содержит лиопротектор, и получена путем лиофилизации.

21. Липосомная композиция по п.15, характеризующаяся тем, что она содержит приведенные ниже массовые доли ингредиентов:

иринотекан гидрохлорид

гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин

полиэтиленгликоль 2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин

1

3,4-3,8

0,34-0,38

холестерин
этилендиаминтетрауксусная кислота динатриевая соль

0,8-0,95
0,05-0,09

и отношение холестерина к гидрогенизированному соевому фосфатидилхолину составляет 1:4.

22. Способ получения липосомной композиции для инъекций по любому из пп.15-21, характеризующийся тем, что данный способ включает стадии способа по любому из пп.12 или 13.

23. Способ по п.22, характеризующийся тем, что он дополнительно включает приведенные ниже стадии:

отмеривание объема, стерилизацию и упаковку: доведение концентрации лекарства липосом, отмеривание объема, стерилизацию фильтрованием, заполнение во флаконы и герметичное закрытие с получением липосомной композиции для инъекций; или

добавление лиопротектора к липосомной композиции с лекарством, доведение концентрации лекарства, отмеривание объема, стерилизацию фильтрованием, заполнение во флаконы, герметичное закрытие, затем лиофилизацию с получением лиофилизированного порошка для инъекций.

RU 201212123875 A

RU 201212123875 A