



(51) МПК
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/56 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010110834/15**, **22.03.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **22.03.2010**

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2011** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **27.09.2012** Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 42953 U1**, **27.12.2004**. **RU 2166332 C2**, **10.05.2001**. **RU 2154465 C2**, **20.08.2000**. **US 4016100 A**, **05.04.1977**. **KR 100726720 B1**, **04.06.2007**. **RO 116867 B**, **30.07.2001**.

Адрес для переписки:

**644050, г.Омск, пр. Мира, 11, ГОУ ВПО
 ОмГТУ, информационно-патентный отдел,
 О.И. Бабенко**

(72) Автор(ы):

**Азарова Ольга Петровна (RU),
 Шубенкова Екатерина Гаррьевна (RU),
 Чернышев Андрей Кириллович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное образовательное
 учреждение высшего профессионального
 образования "Омский государственный
 технический университет" (RU)**

(54) ЛИПОСОМАЛЬНАЯ НАНОКАПСУЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к липосомальной препаративной форме для лечебно-косметического и наружного фармакологического применения.

Липосомальная нанокапсула представляет собой полую сферу, образованную двухслойной липидной оболочкой, содержащей внешний и внутренний гидрофильные слои, включающие водный экстракт пелоидов, между которыми расположена гидрофобная область

двухслойной липидной оболочки, включающая липидный экстракт пелоидов, полярно заряженные молекулы которой расположены на поверхностях внешнего и внутреннего гидрофильных слоев. При этом липосомальная нанокапсула содержит, %: водный экстракт пелоидов - 74%, липидный экстракт пелоидов - 20%, витамин Е - 5%, стабилизатор на фосфолипидной основе - 1%. Изобретение обеспечивает усиление лечебно-косметического эффекта липосомальной нанокапсулы. 1 ил., 1 табл., 2 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/56 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010110834/15, 22.03.2010**

(24) Effective date for property rights:
22.03.2010

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2010**

(43) Application published: **27.09.2011 Bull. 27**

(45) Date of publication: **27.09.2012 Bull. 27**

Mail address:

**644050, g.Omsk, pr. Mira, 11, GOU VPO
OmGTU, informatsionno-patentnyj otdel, O.I.
Babenko**

(72) Inventor(s):

**Azarova Ol'ga Petrovna (RU),
Shubenkova Ekaterina Garr'evna (RU),
Chernyshev Andrej Kirillovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija "Omskij
gosudarstvennyj tekhnicheskij universitet" (RU)**

(54) LIPOSOMAL NANOCAPSULE

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of liposomal preparative form for medical-cosmetic and external pharmacologic application. Liposomal nanocapsule represents hollow sphere, formed by two-layer lipid coating, which contains external and internal hydrophilic layers, which include water extract of peloids, between which placed is hydrophobic area of two-layer lipid coating, which

includes lipid extract of peloids, oppositely charged molecules of which are placed on surfaces of external and internal hydrophilic layers. Liposomal nanocapsule contains, %: water extract of peloids - 74%, lipid extract of peloids - 20%, vitamin E - 5%, stabiliser with phospholipid base- 1%.

EFFECT: invention ensures enhancement of medical-cosmetic effect of liposomal nanocapsule.

1 dwg, 1 tbl, 2 ex

RU 2 462 236 C2

RU 2 462 236 C2

Изобретение относится к области прикладной биотехнологии, а именно к конструкциям липосомальных препаративных форм для лечебно-косметического и наружного фармакологического применения.

5 К одному из типов нанокапсул относят липосомы, которые являются контейнерами для доставки лекарственных средств. Мембрана липосом состоит из природных фосфолипидов, что определяет их многие привлекательные качества. Они нетоксичны, биodeградируемы, при определенных условиях могут поглощаться клетками, их мембрана может сливаться с клеточной мембраной, что приводит к внутриклеточной
10 доставке их содержимого.

Очень важное свойство липосом (как, впрочем, и других наночастиц) стало основой для конструирования эффективных лекарственных препаратов. Речь идет о соотношении размеров наночастиц и диаметра пор капилляров. Так как размер наночастиц больше диаметра пор капилляров, их объем распределения
15 ограничивается контрпараметрами введения. Например, при внутривенном введении они не выходят за пределы кровотока, т.е. должны плохо проникать в органы и ткани. Следовательно, резко понижается токсическое действие субстанции, ассоциированной с наночастицами. С другой стороны, это свойство может служить основой для направленной доставки химиотерапевтических препаратов в очаги воспаления и деформации, так как капилляры, снабжающие эти области кровью, как правило, сильно перфорированные. Следовательно, наночастицы будут накапливаться в очагах
20 воспаления и деформации. Это явление получило название пассивное нацеливание. Таким образом, существуют две причины, вследствие которых липосомальные препараты противовоспалительных и регенерирующих субстанций очень эффективны:
25 уменьшение токсичности и пассивное нацеливание.

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появилось несколько липосомальных препаратов (Northfelt D.W., Kaplan L., Russell J. et al. (1995) in *Stealth Liposomes* (Lasic D.D., Martin F.J., eds). 257-266. CRC Press; Bogner J.R., Goebel F-D. (1995) in *Stealth Liposomes* (Lasic D.D., Martin F.J., eds). 267-278. CRC Press).

Однако недостатком вышеприведенных аналогов - липосомальных препаратов - является быстрое выведение липосом из крови, которое связано с поглощением их ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) печени и селезенки. Это происходит
35 вследствие взаимодействия липосом с белками плазмы - опсонидами (в основном, компонентами комплемента). Опсонины «метят» липосомы, делают их мишенями для клеток РЭС.

Известна конструкция липосомы фосфолипидов (патент РФ №2270683, опубл.
40 27.02.2006 г.), которая стерически стабилизирована ковалентно связанными димирилфосфэтаноламином и полиэтиленгликолем 2000.

Недостатком данной липосомы является то, что она не содержит лекарственный препарат и предназначена только для аэрозольного введения в организм, а не для инъекций.

45 Аналогом также является липосомальная нанокапсула, представляющая собой полую сферу, образованную двухслойной липидной оболочкой из фосфотидилхолина и димиристоилфосфотидилглицерина, содержащую внешний и внутренний гидрофильные липидные слои, между которыми расположена гидрофобная область двухслойной липидной оболочки. Кроме того, нанокапсула содержит лекарственное
50 вещество доксорубин, положительно заряженные молекулы которого расположены на поверхностях внешнего и внутреннего гидрофильных липидных слоев и прикреплены к молекулам отрицательно заряженного

димиристоилфосфотидилглицерина (полезная модель RU 42953 U1, МПК А61К 9/127, опубл. 27.12.2004 г.).

Однако недостатком вышеприведенной липосомальной нанокапсулы является специфичность действия лекарственного средства доксорубицина и, следовательно, очень узкая область применения.

Наиболее близким техническим решением (прототипом) является липосомальная нанокапсула (ПМ №95519 от 10.07.2010), представляющая собой полую сферу, образованную двухслойной липидной оболочкой, содержащей внешний и внутренний гидрофильный слой, между которыми расположена гидрофобная область двухслойной липидной оболочки, полярно заряженные молекулы которой расположены на поверхностях внешнего и внутреннего гидрофильных слоев. Липидная оболочка содержит в качестве внутреннего и внешнего гидрофильных слоев водный экстракт пелоидов, а гидрофобной областью служит липидный экстракт пелоидов.

Однако такие нанокапсулы характеризуются недостаточным лечебно-косметическим эффектом.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является усиление лечебно-косметического эффекта.

Указанный технический результат достигается тем, что в липосомальной нанокапсуле, представляющей собой полую сферу, образованную двухслойной липидной оболочкой, содержащей внешний и внутренний гидрофильные слои, между которыми расположена гидрофобная область двухслойной липидной оболочки, полярно заряженные молекулы которой расположены на поверхностях внешнего и внутреннего гидрофильных слоев, причем двухслойная липидная оболочка содержит в качестве внешнего и внутреннего гидрофильных слоев водный экстракт пелоидов, а гидрофобной областью служит липидный экстракт пелоидов, согласно заявляемому техническому решению липидная оболочка дополнительно содержит в качестве лечебно-косметического средства витамин Е при следующем содержании всех компонентов липосомальной нанокапсулы, %:

водный экстракт пелоидов - 74;

липидный экстракт пелоидов - 20;

витамин Е - 5;

стабилизатор на фосфолипидной основе - 1.

Изобретение поясняется чертежом, где представлена конструкция липосомальной нанокапсулы.

Липосомальная нанокапсула представляет собой полую сферу, образованную двухслойной оболочкой, содержащей внешний 1 и внутренний 2 гидрофильные слои на основе водного экстракта пелоидов, между которыми расположена гидрофобная область 3 двухслойной оболочки на основе липидного экстракта пелоидов, содержащего указанное процентное содержание витамина Е (5%). Водный и липидный экстракты пелоидов проявляют выраженный лечебно-косметический эффект.

Примеры получения липосомальной нанокапсулы

Пример 1. Технология получения липосомальной нанокапсулы с лечебно-косметическими биологически-активными субстанциями

Водный и масляный экстракты пелоидов смешивают друг с другом до образования однородной эмульсии и дают на экструдере последовательно через мембраны с размерами пор 1000, 800, 400, 200 и 100 нм по несколько раз сквозь каждую мембрану. Потом продукт фильтруют через фильтр с размером пор 220 нм для стерилизации,

разливают по флаконам.

Пример 2. Приготовление экстрактов и комплексов на основе пелоидов

Применение в качестве экстрагента двухфазной системы растворителей (спирто-водная смесь/масло) позволяет за один технологический цикл получить сразу водно-спиртовое и масляное извлечения, т.е. проэкстрагировать из сырья гидрофильные и гидрофобные вещества. Двухфазная экстракция основана на предварительном смачивании сырья 96% этиловым спиртом и выдержке его в течение 1,5-2 ч. Затем добавляют масло растительное и очищенную воду, доводя до необходимой концентрации спирто-водный экстрагент и соотношение фаз (сырье/масло/спирто-водная смесь). Экстрагирование ведут при нагревании (80°C) и периодическом перемешивании. Затем разделяют по плотности вытяжки (спирто-водную и масляную).

Высокая эффективность метода экстракции двухфазной системой экстрагентов по сравнению с экстракцией маслом определяется ролью спиртовой фазы (ее составом и количеством) как фактора набухания растительного сырья, промежуточного растворителя и переносчика липофильных веществ из клеток сухого растительного сырья в масляную фазу. При контакте сырья с жидкими фазами экстрагентов спирто-водная смесь благодаря меньшей вязкости легко проникает в растительный материал, десорбирует внутриклеточные БАВ и путем диффузии переносит их через пористые клеточные стенки в спирто-водную фазу. Затем протекает процесс экстракции жидкость-жидкость (спирто-водный раствор - масло) при перемешивании мешалкой. Между спирто-водной и масляной фазами происходит процесс массопередачи, приводящий к перераспределению гидро- и липофильных соединений между фазами в соответствии с коэффициентами распределения. При этом преимущественно гидрофильные вещества остаются в спирто-водной фазе, а липофильные переходят в масляную. Выход по данной технологии составляет 60-70%.

Результаты исследования липосомального препарата на проявление местного лечебного эффекта

Задачей этапа экспериментальных исследований явилось изучение местного и общебиологического эффекта при аппликации нанолипосомальной капсулы на основе экстрактов пелоидов и витамина Е на кожную поверхность.

Проведены 20 серий экспериментов (6 контрольных и 14 опытных) на 276 белых беспородных крысах-самцах массой 200-300 г. Крысы помещались в отдельные клетки и наблюдались в течение 27 дней. Обработка кожи производилась ежедневно, один раз в сутки, утром в 9-00 ч. В то же время ежедневно проводились как общее наблюдение за животными (поведение, общее состояние, аппетит, сон, естественные отправления), так и характер состояния кожи (внешний вид, характер и скорость эпителизации, наличие и характер выделений). На 2, 7, 14, 21, 27-е сутки проводился забор материала на биохимические, иммунологические, патоморфологические исследования.

Проведенные исследования (см. таблицу) подтверждают усиление лечебно-косметического эффекта по сравнению с прототипом.

Содержание нейтральных липидов в поверхностной липидной пленке кожи, %		
Показатель	После аппликации липосомальной нанокapsулы без витамина Е	После аппликации липосомальной нанокapsулы с витамином Е
ФЛ	11,21±1,26	10,85±0,80
ХС	20,00±1,81	21,07±0,76
ЖК	8,92±1,28	9,50±1,06
ТАГ	20,50±1,94	21,15±1,78
ЭХС	39,14±3,09	45,00±1,39

Примечание

ФЛ - фосфолипиды; ХС - холестерин; ЖК - жирные кислоты; ТАГ - триацилглицериды; ЭХС - эфиры холестерина

Таким образом, применение данного средства обеспечивает положительную динамику клинико-биохимических показателей системы крови, а также состояния кожных покровов.

Формула изобретения

Липосомальная нанокапсула, представляющая собой полую сферу, образованную двухслойной липидной оболочкой, содержащей внешний и внутренний гидрофильные слои, между которыми расположена гидрофобная область двухслойной липидной оболочки, полярно заряженные молекулы которой расположены на поверхностях внешнего и внутреннего гидрофильных слоев, причем двухслойная липидная оболочка содержит в качестве внешнего и внутреннего гидрофильных слоев водный экстракт пелоидов, а гидрофобной областью служит липидный экстракт пелоидов, отличающаяся тем, что липидная оболочка дополнительно содержит в качестве лечебно-косметического средства витамин Е при следующем содержании всех компонентов липосомальной нанокапсулы, %:

Водный экстракт пелоидов	74
Липидный экстракт пелоидов	20
Витамин Е	5
Стабилизатор на фосфолипидной основе	1

