



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62850 (13) A

(51) 7 A61K35/24, A61K35/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦІЛЬНОГО ЛІКВОРНОГО ПРЕПАРАТУ

1

2

(21) 2003087810

(22) 18 08 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Ткач Владислав Вікторович, Адамень Федір Федорович, Лисенко Василь Васильович, Макаров Олександр Іванович, Ткач Владислав Владиславович, Майський Юрій Борисович, Сушко Анатолій Іванович

(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ІНСТИТУТ "КРИМАГРОПРОЕКТ"

(57) Спосіб одержання цільного лікворного препарату, що включає прижиттєве субокципітальне взяття цереброспинальної рідини корів з наступною її стерилізацією і запаюванням в ампули, який відрізняється тим, що отриману сировину попередньо кріоконсервують рідким азотом при  $t = -196^{\circ}\text{C}$ , а через 6-8 днів здійснюють стерилізацію гамма-променями з наступним двократним розморожуванням при температурі  $+18 \dots +20^{\circ}\text{C}$  та заморожуванням при температурі  $-40 \dots -70^{\circ}\text{C}$ , причому як донорів використовують нетелих корів другого-четвертого місяців лактації

Винахід відноситься до області медицини, ветеринарії та біології, а саме, до способів одержання лікарської сировини з матеріалів осавців тварин, що може бути використаний для створення на його основі біопрепаратів, які застосовуються у ветеринарній медицині і тваринництві

Відомий спосіб одержання цільного лікворного препарату (Атанова Е.М. Применение гетерополиквора в акушерской практике (клинико-экспериментальное исследование) Дисс. д-ра мед. наук - Ашхабад, 1953, Т-1 с.444), який полягає в одержанні прижиттєве субокципітально цереброспинальної рідини стельних корів з наступним автоклавуванням при температурі  $115^{\circ}\text{C} \dots 120^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хвилин, причому отриманий препарат застосовують в акушерській практиці

Ознаками, що збігаються з істотними ознаками запропонованого способу, є прижиттєве субокципітальне взяття цереброспинальної рідини корів з наступною її стерилізацією

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективності дії препарату), є дезактивація біологічно активних речовин препарату через недосконалість стерилізації, немає врахування функціонального періоду життя донора - тварини, якому відповідає взята цереброспинальна рідина

Як прототип обраний спосіб одержання цільного лікворного препарату (Фридман А.П. - Основы ликворологии - 3-е изд. - М. Медиздат, 1957 - с.309), який полягає в прижиттєвому одержанні цереброспинальної рідини великої рогатої худоби з наступною стерилізацією через бактерицидні фі-

льтри Шамберлена, причому отриманий фільтрат запаюють у скляні ампули і зберігають у рефрижераторі при  $t = +2 \dots +4^{\circ}\text{C}$  до вживання, такий спосіб обробки дозволяє зберігати лікворний препарат від одного тижня до шести місяців

Ознаками, що збігаються з істотними ознаками запропонованого способу, є прижиттєве субокципітальне взяття цереброспинальної рідини корів з наступною її стерилізацією і запаюванням в ампули

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення ефективності дії препарату і розширення спектру лікувальних властивостей), є недосконалість методики стерилізації, при якій поряд із депротенізацією йде інактивація біологічно активних речовин, і що призводить до зменшення термінів збереження отриманої лікарської сировини, немає врахування функціонального періоду життя донор-корів, а саме стадії лактації, що не дозволяє застосовувати його у визначених дозуваннях при нозологічних захворюваннях, не забезпечується взагалі анабіоз вихідної фармакологічної сировини, не береться до уваги продуктивність породи - м'ясна, молочна чи м'ясо-молочна, що відбивається на біохімічному складі препарату та ефективності його дії

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу одержання цільного лікворного препарату шляхом зміни технологічних параметрів і введенням додаткових нових, що дозволяє створити новий високоефективний лікарський препарат за рахунок більш повного збереження при

(13) A

(11) 62850

(19) UA

кріоконсервуванні і запропонованої стерилізації біохімічного складу ліквору

Поставлена задача вирішується тим, що в способі одержання цільного лікворного препарату, що включає прижиттєве субокципітальне взяття цереброспинальної рідини корів, з наступною її стерилізацією і запаюванням в ампули, відповідно до винаходу, отриману сировину попередню кріоконсервують рідким азотом при  $t = -196^{\circ}\text{C}$ , а через 6-8 днів здійснюють стерилізацію гамма-променями з наступним двократним розморожуванням при температурі  $+18^{\circ}\text{--}20^{\circ}\text{C}$  та заморожуванням при температурі  $-40^{\circ}\text{--}70^{\circ}\text{C}$ , причому в якості донорів використовують нестельних корів другого - четвертого місяців лактації

Між сукупністю істотних ознак запропонованого способу та очікуваним технічним результатом, що може бути досягнутий, виявляється наступний причинно-наслідковий зв'язок кріоконсервування ліквору при  $t = -196^{\circ}\text{C}$  рідким азотом дозволяє вихідну фармакологічну сировину тримати в стані анабіозу, причому при цьому відбувається витрифікація, що знижує антигенні властивості препарату і робить десенсибілізуючу дію, зберігаються прижиттєві біологічні властивості цереброспинальної рідини, наступна  $\gamma$ -стерилізація отриманої сировини не має пошкоджуючого ефекту, виключає обсеменіння мікроорганізмами - кантамінація, знищує вірусні інфекції, не знижує біологічної і біохімічної цінності препарату, більш скорочений час стерилізації в порівнянні зі способом - прототипом, наступні етапи розморожування і заморожування сировини дозволяють самолізувати компоненти ліквору і забезпечують його лужність до pH 8,8-8,9, а крупномолекулярні з'єднання розкладаються на низькомолекулярні, тобто відбувається зниження антигенних властивостей препарату, дозволяє створювати кріобанк, що в подальшому дозволить виготовляти лікарські біопрепарати в промислових умовах, усі перераховані вище ознаки дозволяють досягти очікуваного технічного результату

Відомий точний біохімічний склад ліквору гонадоліберин, мелатонін, серотонін, катехоламіни, альдостерон, який змінюється від стадії лактації. Найбільш ефективний біохімічний склад ліквору з другого по четвертий місяці лактації, тому що це найбільш активний період лактації, при якому ліквор містить максимальний спектр біологічно активних речовин

Спосіб здійснюють таким чином

Застосовують поетапний спосіб одержання цільного лікворного препарату

Цереброспинальну рідину одержують прижиттєвим шляхом субокципітальної пункції в корів - донорів, високопродуктивних молочних нестельних корів, наприклад, червона молочна порода другого-четвертого місяця лактації, зафіксованих у спе-

ціальному верстаті. Від однієї тварини одержують 100-150 мл цереброспинальної рідини в стерильні скляні флакони. Потім сировину кріоконсервують у судинах Дьюара в рідкому азоті при  $t = -196^{\circ}\text{C}$

Потім через 6-8 днів здійснюють  $\gamma$ -стерилізацію сировини при 1,5 Мрад на промисловій установці «Стерилізатор-3» протягом 5 годин. При цьому режимі стерилізації відбувається знешкодження бактерій, вірусів, пухлинних клітин, грибкових міцелл, лейкозних бластів і актиномікозних міцелл при збереженні біологічної повноцінності ліквору

Після чого проводять двократне розморожування отриманої сировини при температурі  $+18^{\circ}\text{--}20^{\circ}\text{C}$  протягом 12 годин та заморожування в низькотемпературному холодильнику при температурі  $-40^{\circ}\text{--}70^{\circ}\text{C}$

Потім знову здійснюють розморожування протягом 12 годин для наступної розфасовки сировини в стерильний операційний у стерильні скляні флакони

Застосовують отриманий лікворний препарат для лікування нейродистрофічних процесів лікворотрансфузії і лікворосорбції при різних захворюваннях, лікування гострої променевої хвороби, лікування респіраторних, кишкових захворювань тварин, для їхньої біологічної стерилізації, для одержання м'ясного приросту ваги в порівнянні зі звичайним типом вмісту і годівлі

Приклад одержання цільного ін'єкційного лікворного препарату

Високопродуктивну молочну корову червоної степової породи 5-літнього віку третього місяця лактації поміщають у спеціальний фіксувальний верстат з нерухомою фіксацією голови. Потім субокципітально спеціальною голкою і вакуум - насосом виробляється забір 100 мл ліквору без домішок крові та інших фрагментів. А цереброспинальну рідину поміщають у стерильні скляні флакони з наступним зануренням у рідкий азот у судині Дьюара

Через 7 днів роблять  $\gamma$ -стерилізацію вмісту флаконів у межах параметрів розморожування при кімнатній температурі  $+18^{\circ}\text{--}20^{\circ}\text{C}$  протягом 12 годин, заморожування в низькотемпературному холодильнику  $-40^{\circ}\text{C}$  двократно

Після чого здійснюють розморожування при  $+18^{\circ}\text{--}20^{\circ}\text{C}$  протягом 12 годин та розфасовують сировину в стерильні скляні ампули чи флакони - 2,5, 10, 20, 50 мл

Спосіб, що заявляється, дозволяє одержувати банк вихідної сировини, що може зберігатися десятиліттями, а отриманий цільний лікворний препарат є сировиною для виробництва нових біопрепаратів, біологічно активних речовин, застосовуваних у ветеринарній медицині